

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

MAVOUNGOU GOMÈS LOUIS

1^{re} THÈSE. — EMPLOI DU FURFURAL EN SYNTHÈSE DIÉNIQUE. APPLICATION A LA SYNTHÈSE DE LA NOR-PYRIDOXINE.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 9 décembre 1966 devant la Commission d'examen.

MM. PRÉVOST

Président.

NORMANT

MENTZER

RIOBÉ

} *Examineurs.*

IMPRIMERIE DURAND

28-LUISANT

—
1967

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

MAVOUNGOU GOMÈS LOUIS

1^{re} THÈSE. — EMPLOI DU FURFURAL EN SYNTHÈSE DIÉNIQUE. APPLICATION A LA SYNTHÈSE DE LA NOR-PYRIDOXINE.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 9 décembre 1966 devant la Commission d'examen.

MM. PRÉVOST	<i>Président.</i>
NORMANT	} <i>Examineurs.</i>
MENTZER	
RIOBÉ	

IMPRIMERIE DURAND

28-LUISANT

—
1967

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

PROFESSEURS

Doyen M. ZAMANSKY.

PRENANT	T Anatomie et histologie comparée.	M ^{me} TONNELAT	T Physique théorique.
GRASSE	T Évolution des êtres organisés.	DIXMIER	T Mathématiques MPC.
PREVOST	T Chimie organique.	SOUCHAY	T Chimie générale.
WYART	T Minéralogie et cristallographie.	AIGRAIN	T Électrotechnique.
TEISSIER	T Zoologie.	BRUSSET	T Chimie systématique.
AUGER	T Physique quantique et relativité.	LÉVY	T Physique théorique des hautes énergies.
MONNIER	T Physiologie générale.	M ^{me} CHAIX	T Chimie biologique.
PIVETEAU	T Paléontologie.	M ^{me} HUREL-PY	T Biologie végétale CPEM.
ROCARD	T Physique ENS.	PANNETIER	T Chimie générale I.
CARTAN	T Mathématiques ENS.	BRUN	T Mécanique des fluides I.
LAFFITTE	T Chimie générale.	M ^{me} DUBREIL	T Mathématiques (Agrégation).
N	T Géométrie supérieure.	M ^{me} LELONG	T Mathématiques II ENS.
COULOMB	T Physique du globe.	BELLAIER	T Géologie SPCN.
M ^{lle} COUSIN	T Biologie animale SPCN.	COTTE	T Physique électricité.
CHRÉTIEN	T Chimie minérale.	DUBOIS J. E.	T Chimie organique physique.
BOCQUET	T Zoologie.	LAMOTTE	T Zoologie ENS.
KASTLER	T Physique ENS.	OLMER	T Énergétique générale.
EPHRUSSI	T Génétique.	GAUTHIER	T Mécanique appliquée.
GAUTHERET	T Biologie végétale CPEM.	BARCHIEWITZ	T Chimie physique.
LUCAS R.	T Recherches physiques.	BROSSEL	T Physique atomique.
THOMAS A.	T Biologie cellulaire.	BUSER	T Physiologie comparée.
MORAND	T Physique enseignement.	CAMUS	T Physiologie végétale.
SOLEILLET	T Physique CPEM.	CURIEN	T Minéralogie et cristallographie.
FORTIER	T Mécanique expérimentale des fluides.	POSSOMPES	T Zoologie.
DRACH	T Zoologie.	PULLMANN	T Chimie quantique.
QUENEY	T Météorologie et dynamique de l'atmosphère.	TEILLAC	T Physique nucléaire et radioactivité.
GALLIEN	T Embryologie.	VILLE	T Économétrie.
EICHHORN	T Botanique.	WILLEMART	T Chimie CPEM.
DE CUGNAC	T Biologie végétale SPCN.	FREYMAN	T Recherches physiques.
M ^{lle} CAUCHOIS	T Chimie physique.	ROLLET	T Chimie minérale.
THELLIER	T Physique du globe.	M ^{lle} JOSIEN	T Chimie SPCN.
PONCIN	T Mécanique générale.	CHEVALLEY	T Géométrie algébrique et théorie des groupes.
DUBREIL	T Arithmétique et théorie des nombres.	GERMAIN	T Mécanique théorique des fluides.
QUELET	T Chimie organique.	LUCAS G.	T Géologie.
CAGNIARD	T Géophysique appliquée.	ALLARD	T Chimie physique.
CHAMPETIER	T Chimie macromoléculaire.	BERTHELOT	T Physique des particules fondamentales.
CUVILLIER	T Micropaléontologie.	BRICARD	T Météorologie.
JUNG	T Géologie.	M ^{me} ALBE-FESSARD ..	T Psycho-physiologie.
TRILLAT	T Microscopie et diffraction électro-nique.	M. JULIA	T Étude des molécules naturelles complexes.
WIEMANN	T Chimie organique et structurale.	MAGAT	T Physico-chimie des rayonnements.
VASSY	T Physique de l'atmosphère.	M ^{lle} QUINTIN	T Electrochimie.
DESTOUCHES	T Théorie physique.	MONOD	T Chimie du métabolisme.
AMIEL	T Chimie générale.	DE POSSEL	T Analyse numérique.
HOCART	T Minéralogie et cristallographie.	CHARLOT	T Chimie analytique.
J. P. MATHIEU	T Physique optique.	CHATELET	T Chimie CPEM.
COUTEAUX	T Cytologie.	MATTLER	T Physique SPCN.
CHOQUET	T Théorie des fonctions et topologie.	BOUSSIÈRES	T Radiochimie.
FELDMANN	T Biologie végétale marine.	M ^{me} COUTURE	T Thermodynamique et mécanique physique.
JOST	T Physiologie comparée.	FRANC	T Biologie animale CPEM.
FORTET	T Calcul des probabilités et physique mathématiques.	SCHNELL	T Botanique tropicale.
SCHWARTZ	T Calcul différentiel et intégral.	STOLKOWSKI	T Physiologie générale.
CHOUARD	T Physiologie végétale.	ACHER	T Chimie biologique.
MALAVARD	T Aviation (technique aéronautique).	BAUDOIN	T Biologie animale CPEM.
BRELOT	T Analyse supérieure.	BEAUMONT	T Biologie animale SPCN.
NORMANT	T Synthèse organique.	BLAMONT	T Géophysique ionosphère.
BÉNARD	T Chimie appliquée.	BOUREAU	T Botanique.
DUGUE	T Statistique mathématique.	CURIE D.	T Physique MGP.
SOULAIRAC	T Psychophysiologie.	DURAND DELGA.	T Géologie.
ULRICH	T Physiologie végétale appliquée.	HELLER	T Physiologie végétale.
KIRRMANN	T Théories chimiques.	TORTRAT	T Calcul des probabilités.
CHADEFAUD	T Botanique.	CAILLEUX	T Géologie SPCN.
M ^{lle} LE BRETON	T Physiologie de la nutrition.	MAGNAN	T Physique électricité.
LELONG	T Application de l'analyse à la géométrie.	DAUDEL	T Mécanique ondulatoire.
DEVILLERS	T Anatomie et histologie comparées.	M ^{lle} FOURCROY	T Biologie végétale SPCN.
EHRESMANN	T Topologie algébrique.	M ^{me} CHOQUET- BRUHAT	T Mécanique analytique et mécanique céleste.
FRANÇON	T Physique SPCN.	M ^{lle} VEIL	T Physiologie générale.
GLANGEAUD	T Géographie physique, géologie dynamique.	LWOFF	T Microbiologie.
DODEMENT	T Mathématiques MGP.	SIESTRUNK	T Mécanique physique et expérim.
PISOT	T Technique mathématique de la physique.	CABANNES	T Mécanique générale.
ROCH	T Géologie.	CAIRE	T Géographie physique et géologie dynamique.
SCHATZMANN	T Astrophysique.	COMOLET	T Mécanique des fluides.
TERMIER	T Géologie générale.	DELLOUE	T Physique de l'exosphère.
ZAMANSKY	T Mathématiques générales.	HOUILLO	T Biologie animale CPEM.
LENNUIER	T Physique MGP.		
ROUTHIER	T Géologie appliquée.		

OLIVIER		Anthropologie.	CAMEFORT	T	Botanique (agrégation).
SAMUEL	T	Mathématiques (ENS Jeunes filles).	VICHNIEWSKY.....	T	Mécanique industrielle.
THIRY	T	Mécanique céleste.	SIGWALT	T	Chimie SPCN.
ABELES	T	Physique SPCN.	BLAQUIÈRE		Électronique.
AMAT	T	Thermodynamique.	BARUCH		Physique propédeutique.
AUBOIN	T	Géologie.	ARNOUS	T	Physique théorique.
M ^{me} BENOIT- GUEUTAL....	T	Physique nucléaire et radioactivité.	SLONIMSKI.....		Génétique.
BOUGIS		Biologie végétale marine Villefranche- sur-Mer.	MALLIAVIN	T	Mathématiques propédeutique.
RIGAUDY	T	Chimie SPCN.	GAUDEMAR		Chimie propédeutique.
COLLONGUES		Chimie CPEM.	BROUSSE	T	Mécanique théorique.
DUBERT		Biochimie.	ROSCH	T	Astronomie.
NOZIÈRES		Physique générale.	GUY	T	Physique expérimentale.
CADIOT		Chimie organique.	LAZARD		Mathématiques MPC.
IVANOFF		Océanographie physique.	MOREL P.....		Physique MPC.
FRANÇOIS		Zoologie.	ARSAC		Programmation.
TALBOT		Génie chimique.	LEFEBVRE		Chimie MPC.
M ^{me} NOUGARÈDE ..		Botanique.	BOK		Physique propédeutique.
BRUHAT	T	Mathématique MPC.	CHAPEVILLE		Biochimie.
FOURNET		Électricité générale.	BENOIT		Physique CPEM.
DEHEUVELS	T	Mathématiques propédeutique.	RIO		Chimie CPEM.
FURON	T	Géologie SPCN.	JAUZEIN		Géologie ENS.
M ^{me} GANS	T	Génétique.	PRÉVOST G.		Biologie végétale CPEM.
GENÈVES		Biologie végétale CPEM.	FAVARD P.....		Biologie animale CPEM.
HUPE	T	Pétrographie.	M ^{me} CHARNIAUX- COTTON....		Évolution des êtres organisés.
HOLLANDE	T	Biologie générale.	M ^{me} FICINI		Chimie CPEM.
LIONS.....	T	Analyse numérique.	LEQUEUX		Astronomie.
MAITTE	T	Chimie organique.	COHEN TANNODJI .		Physique atomique.
NICOLAS		Géologie appliquée.	TAVERNIER		Physique CPEM.
PANIGEL		Biologie générale.	DURAND Michel ..		Biologie animale SPCN.
RAVIER	T	Pétrographie.	PASCAUD		Physiologie.
MOREL F.	T	Physiologie comparée.	M ^{me} PETIT		Biologie animale CPEM.
ROSEAU	T	Mécanique théorique des fluides.	CAGNAC		Physique agrégation.
ROUBINE		Électronique ESE.	FALK-VAIRANT		Physique nucléaire.
SILBER	T	Chimie CPEM.	KRASNER.....	T	Mathématiques.
UEBERSFELD.....	T	Électronique.	BENZECRI	T	Statistiques.
YVON	T	Théories physiques.	VINH MAU		Physique MGP.
HERVÉ.....	T	Mathématiques.	DUQUESNES		Physique CPEM.
M ^{me} PECR-WIMEL...	T	Astrophysique.	SCHUTZENBERGER ..		Programmation.
BALKANSKI		Physique MPC.	TRÉMILLON		Chimie MPC.
LE CORRE.....	T	Électricité.	FAYARD		Chimie MPC.
NATAF	T	Physique nucléaire et radioactivité.	BUVET		Chimie CPEM.
ECHALIER		Biologie animale CPEM.	AUTHIER		Physique MPC.
BARRAUD.....	T	Physique CPEM.	PICINBONO	T	Physique CPEM.
DARS		Géologie structurale et appliquée.	BONNEFILLE		Électrotechnique.
			M ^{me} PUISEUX DAO ..		Biologie végétale.

Secrétaire général..... R. POULLAIN.

FACULTÉ DES SCIENCES D'ORSAY

PROFESSEURS

MANGENOT G.	T	Biologie végétale.	BROCHARD J.	T	Physique propédeutique.
JACQUIGNOT P.	T	Optique.	M ^{me} ROIZEN	T	Physique CPEM.
GUINIER A.	T	Électricité et physique des solides.	BERTEIN F.	T	Électronique.
GRIVET P.	T	Électronique.	MALGRANGE B.	T	Mathématiques.
BLANC-LAPIERRE A.	T	Accélérateur linéaire.	CORABEUF E.	T	Physiologie animale.
L'HÉRTIER P.	T	Génétique des virus.	FRIEDEL J.	T	Physique des solides.
LEMÉE G.	T	Écologie végétale.	CHEVAUGEON J.	T	Cryptogamie.
MOYSE A.	T	Physiologie végétale.	MEYER P.	T	Physique théorique et atomique.
DODE M.	T	Chimie thermodynamique.	LEHMANN P.	T	Accélérateur linéaire.
DENY J.	T	Mathématiques.	CHABBAL R.	T	Physique propédeutique.
RIVIÈRE A.	T	Géologie générale et sédimentologie.	DELCROIX J. M.	T	Physique des plasmas.
MICHEL A.	T	Chimie minérale.	CERF J.	T	Mathématiques.
MAY R.	T	Anatomie comparée.	D'ESPAGNAT B.	T	Physique théorique.
DELANGE H.	T	Mathématiques.	SCHAEFFER P.	T	Microbiologie.
CHAPELLE J.	T	Physique expérimentale.	DE GENNES P.	T	Physique des solides.
LACOMBE P.	T	Métallurgie.	M ^{me} MARTY N.	T	Physique propédeutique.
BENOIT P.	T	Physiologie générale.	GOURDIN M.		Physique théorique.
GUINOCHET J.	T	Biologie végétale SPCN.	PEREZ-Y-JORBA		Physique propédeutique.
NERON A.	T	Mathématiques.	GORENFLOT E.		Biologie végétale SPCN.
NOZERAN R.	T	Botanique approfondie.	RIOU M.		Physique nucléaire.
CASTAING R.	T	Thermodynamique.	BROUSSE R.		Géologie SPCN.
ELLENBERGER F.	T	Géologie structurale.	LIORÉ C.		Physiologie végétale.
LEDERER E.	T	Chimie biologique.	CLAUSER H.		Chimie biologique.
RIZET J.	T	Génétique.	JANCOVICI B.		Physique atomique.
LENDER T.	T	Biologie animale SPCN.	LURCAT J.		Physique propédeutique.
POITOU G.	T	Mathématiques.	LE BERRE J.		Entomologie.
FRÉON P.	T	Chimie organique.	LAVOREL J.		Biophysique.
TONNELAT	T	Biologie physico-chimique.	PERIO P.		Physique propédeutique.
BRUNN Jan	T	Géologie historique.	FÉTIZON M.		Stéreo-chimie.
JEAN M.	T	Physique nucléaire.	CHEMLA M.		Chimie des isotopes.
BERGERARD J.	T	Zoologie.	MAZIERES C.		Chimie SPCN.
ROGER J.	T	Paléontologie.	VILKAS M.		Chimie CPEM.
LEFORT M.	T	Chimie nucléaire.	BLANDIN A.		Physique des solides.
LAGARRIGUE A.	T	Physique des hautes énergies.	BRUN G.		Génétique.
JULLIEN J.	T	Chimie structurale organique.	MERCOUROFF		Physique agrégation.
ARNULF A.	T	Optique.	ANDRÉ J.		Microscopie électronique.
ROUAULT M.	T	Diffraction électronique.	CHEVALLIER F.		Physiologie animale.
MARÉCHAL A.	T	Optique théorique et appliquée.	M ^{lle} MARCOU		Biologie cellulaire CPEM.
MAZET R.	T	Mécanique générale.	BOURDU R.		Physiologie végétale.
DAVID Serge	T	Chimie agrégation.	BERKALOFF A.		Biologie animale CPEM.
GUÉRIN H.	T	Chimie des gaz et des combustibles.	M ^{me} LEFORT M.		Biologie cellulaire CPEM.
LESIEUR L.	T	Mathématiques MPC et algèbre.	M ^{me} LAMBERT		Physique CPEM.
KOURGANOFF	T	Astronomie.	BIZOT J. C.		Physique MPC.
ARNOULT P.	T	Physique électronique.	GUIRAUD J. P.		Mécanique.
KAHANE J. P.	T	Mathématiques.	LABOUESSE B.		Chimie SPCN.



A MES PARENTS



A MA FEMME

Ces recherches ont été réalisées dans les Laboratoires de Chimie organique de la Faculté libre des Sciences d'Angers.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Monseigneur RIOBÉ, Directeur de Recherches au CNRS, et à Monsieur LAMANT, Maître de Recherches au CNRS, qui ont dirigé mes travaux en me donnant une formation chimique et en me témoignant une bienveillante attention.

Je remercie vivement Monsieur le Professeur PRÉVOST qui m'a fait l'honneur de présider le Jury de cette Thèse et Monsieur le Professeur MENTZER, qui a accepté de siéger à ce Jury.

Que Monsieur le Professeur NORMANT, qui m'a toujours réservé un accueil chaleureux, soit assuré de ma respectueuse reconnaissance.

Mes remerciements vont aussi à Monsieur le Professeur F. SALMON-LEGAGNEUR qui a parrainé mes recherches auprès du CNRS.

Ce travail a pu être réalisé grâce à l'aide matérielle du Centre National de la Recherche Scientifique, et à celle des Services Analytiques de la Société des Usines Rhône-Poulenc. J'exprime ma profonde gratitude à Monsieur le Directeur Général du CNRS et à Monsieur le Professeur PAUL.

Qu'il me soit permis d'exprimer ici ma vive reconnaissance à MM. les Professeurs de la Faculté de Médecine et de Pharmacie d'Angers, pour la formation pharmaceutique qu'ils m'ont donnée et pour leurs constants encouragements.

Puissent enfin mes camarades de Laboratoire recevoir le témoignage de ma sincère amitié.



N° 309. — Emploi du furfural en synthèse diénique.

I. — Condensation des acétals du furfural
avec l'anhydride maléique et l'acétylènedicarboxylate de méthyle,

par Louis MAVOUNGOU-GOMÈS (*).

(Laboratoire de Chimie Organique, Faculté libre des Sciences, 49-Angers.)

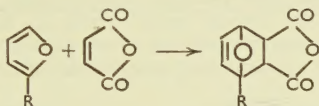
(Manuscrit reçu le 25.1.67.)

Le noyau furannique du furfural étant considéré comme dénué de propriétés diéniques à cause de la conjugaison avec la fonction aldéhyde, cette fonction est bloquée à l'état d'acétals.

Les acétals du furfural se condensent avec l'anhydride maléique et l'acétylènedicarboxylate de méthyle. La structure *exo* des anhydrides-acétals obtenus est déterminée par RMN; le comportement de ces composés dans les réactions d'hydrolyse ménagée dépend de la nature de la fonction acétal.

Introduction.

La réactivité diénique du noyau furannique est mise en évidence dans la préparation désormais classique de l'anhydride endoxo-3,6 Δ_4 -tétrahydrophtalique (1) (**) (R = H) par condensation du furanne avec l'anhydride maléique.



Les essais de synthèse diénique effectués avec des composés furanniques substitués en α de l'oxygène, montrent l'importance de la nature du substituant dans l'évolution de la réaction.

Si le radical R est un groupement alkyle, cycloalkyle, alcoxy ou halogène, le noyau furannique agit comme un diène suivant le schéma précédent (2 a, 3, 4).

Si le radical R est un groupement alkenyle —CH=CH—R' conjugué avec le noyau furannique, R. PAUL (5) et CARL HEINZ SCHMIDT (6) montrent que le système diénique réactif est constitué par la double liaison extracyclique et la double liaison conjuguée du noyau furannique : le résultat de la réaction est la formation d'un composé à squelette hydrobenzofurannique. Ceci est vrai si R' est l'hydrogène ou un radical saturé. Mais si R' est un groupement électrophile comme —CHO, —COCH₃, —CO₂CH₃, la liaison éthylénique juxta-nucléaire acquiert une grande activité diénophile.

Si les groupements électrophiles sont directement liés au noyau furannique (cas du furfural, des furylcétones, des furoates, du furonitrile, du nitrofuranne), de nombreux auteurs (2 a, 8, 9) signalent que ces dérivés ne manifestent aucune réactivité en synthèse diénique. Au contraire, SWADESH LESLIE (10) et B. F. USTAFSCHIKOV (11) notent la condensation d'une molécule de furfural avec deux molécules de butadiène, chaque liaison éthylénique du cycle furannique agissant séparément comme diénophile.

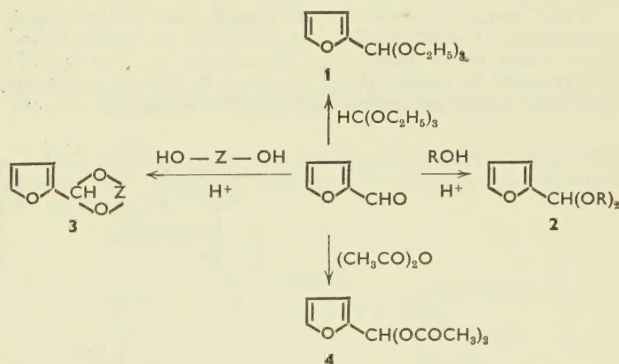
La non-réactivité du furfural (et des autres composés) comme diène vis-à-vis de l'anhydride maléique a été interprétée par DUNLOP et PETERS (2 a) suivant l'hypothèse de HERTZ (12) par une désactivation résultant de la conjugaison entre la fonction aldéhyde et le noyau furannique. Le déplacement électronique global vers le carbonyle diminuerait la densité électronique du système diénique nécessaire à la réaction.

L'objet de notre travail a été d'utiliser à nouveau le furfural dans la synthèse diénique.

Puisque le noyau furannique se prête bien à cette synthèse lorsque les substituants R sur le carbone en α de l'oxygène ne comportent pas certaines liaisons multiples, nous avons transformé la fonction aldéhyde du furfural en acétals ouverts ou fermés, et opposé ces acétals soit à l'anhydride maléique, soit à l'acétylènedicarboxylate de méthyle.

I. — Préparation des acétals du furfural.

En appliquant à la série hétérocyclique une méthode qui avait fait ses preuves pour des aldéhydes plus simples, CLAISEN (13) obtient, avec un bon rendement, le (di-éthoxy)-méthyl-2 furanne, **1**, par condensation du furfural avec l'orthoformate d'éthyle.



ADKINS et ses coll. (14) ont étudié la cinétique du procédé classique de préparation d'acétals **2** : déshydratation entre deux molécules d'alcool et une molécule de furfural en présence de traces d'acide chlorhydrique.

Des recherches d'ADKINS on peut établir une parenté entre le furfural, le benzaldéhyde et certains aldéhydes α - β insaturés tels que l'acroléine et le crotonaldéhyde. La vitesse d'acétalisation est plus grande pour ces aldéhydes que pour leurs homologues saturés mais, à l'équilibre, le taux de conversion en acétals **2** est nettement plus faible. Avec les diols-1,2 et -1,3, le furfural forme des acétals cycliques **3**. Entrevu par HOOVER (15), ce procédé fut développé surtout par SALMI, JANSSON (16, 17), JINZ,

(*) Thèse de Doctorat ès sciences Physiques, Paris, 1966.

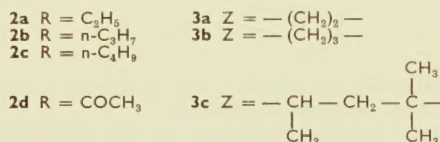
(**) Bibliographie: voir fin du 3^e Mémoire.

MEYER et SCHÜCKING (18). Le catalyseur le plus couramment utilisé est l'acide paratoluène sulfonique; d'autres auteurs (2 b) citent les acides benzènesulfonique, sulfurique, phosphorique, les chlorures de calcium, de zinc, etc. L'eau formée au cours de la réaction est éliminée par azéotropie au benzène ou au toluène.

Avec des rendements acceptables, nous avons étendu le procédé de SALMI à la préparation des acétals ouverts **2**. La grande sensibilité du furfural aux acides forts impose l'utilisation de quantités très réduites d'acide *p*-toluènesulfonique. Cette sensibilité est très nette en présence d'éthylèneglycol dans la préparation de l'acétal cyclique **3** ($Z = -(\text{CH}_2)_2-$); on constate en effet dans ce cas, une résinification importante.

En vue d'établir certaines comparaisons avec des travaux antérieurs, nous avons en même temps préparé le diacétate de furfurylidène **4**, par condensation du furfural avec l'anhydride acétique, en présence de traces d'acide sulfurique.

Nous avons préparé les composés suivants :

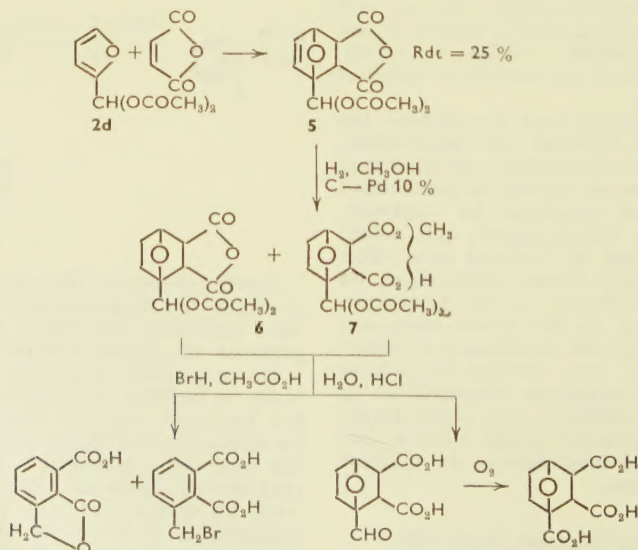


A notre connaissance, deux de ces acétals n'étaient pas signalés dans la littérature avant la publication de nos résultats partiels (19); il s'agissait des dérivés **2 b** et **3 c**. Tous deux ont été récemment mentionnés par d'autres auteurs (20, 21), qui les obtiennent par catalyse sur résines échangeuses d'ions.

II. — Condensation des acétals du furfural avec l'anhydride maléique et l'acétylènedicarboxylate de méthyle.

Nous n'avons pas trouvé dans la littérature mention d'essais de synthèse diénique portant sur les acétals du furfural. Mais la grande analogie existant entre ces composés et le diacétate du furfurylidène **2 d** a retenu notre attention.

VAN CAMPEN et JOHNSON (8) notent, sans détails expérimentaux, la condensation du diacétate de furfurylidène avec l'anhydride maléique. MURAKAMI et SUZUKI (9) déterminent la nature de ce composé **5**, par les réactions que nous avons résumées dans le schéma suivant :



Sans reprendre tous les travaux de MURAKAMI et SUZUKI, nous avons amélioré le rendement en anhydride **5** en le portant à 70%. Nous avons, d'autre part, hydrogéné ce composé **5** dans un solvant non hydroxylé pour obtenir le produit **6** pur, exempt de monoester **7**. Signalons d'ailleurs que le point de fusion indiqué par ces auteurs pour le composé **6** est supérieur à celui que nous avons trouvé.

Les essais de synthèse diénique sur les acétals du furfural, menés parallèlement à ceux effectués avec le diacétate de furfurylidène, montrent une grande similitude de comportement de tous ces composés.

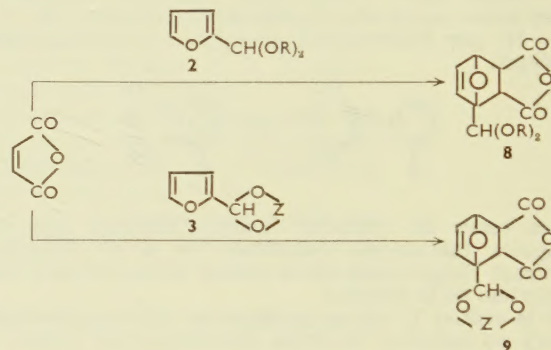
Nous avons retenu deux des diénophiles les plus réactifs en série furannique :

- l'anhydride maléique;
- l'acétylènedicarboxylate de méthyle.

Dans les deux cas nous avons isolé des dérivés d'addition avec des rendements acceptables.

A. — Utilisation de l'anhydride maléique.

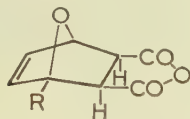
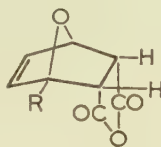
La condensation de l'anhydride maléique avec les acétals du furfural **2** et **3** conduit aux acétals de l'anhydride formyl-3 endoxo-3,6 Δ_4 -tétrahydrophtalique **8** et **9**.



Bien que tous les acétals **2** et **3** se prêtent à cette synthèse diénique, nous n'avons cependant isolé à l'état pur que les dérivés **8 a** ($\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$), **8 b** ($\text{R} = \text{COCH}_3$) et **9 a** ($\text{Z} = -(\text{CH}_2)_2-$), **9 b** ($\text{Z} = -(\text{CH}_2)_3-$) qui sont cristallisés.

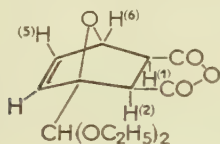
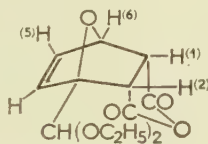
L'utilisation de l'anhydride maléique pose un problème stéréochimique pour les produits de réaction **8** et **9**.

En effet, deux orientations sont théoriquement possibles lors de l'addition de l'anhydride maléique au furanne et à ses dérivés alkylés. Des travaux antérieurs ont montré que le substituant R sur le carbone pontal est toujours en position *cis* vis-à-vis du pont oxygène. Mais suivant la position respective du groupement anhydride et de l'oxygène pontal, nous avons la structure *exo* **10** et la structure *endo* **11**.

**10 Exo****11 Endo**

Pour R = H (furanne et anhydride maléique) R. WOODWARDS et H. BAER (24) concluent à la seule formation du dérivé *exo* **10** dans les conditions expérimentales classiques (à froid, dans l'éther anhydre). Les recherches récentes de STANLEY SELTZER (25), D. GAGNAIRE et PAYO SUBIZA (26), confirment cette structure *exo*, lorsque R est un radical méthyle, et aussi dans le cas du dérivé méthylé sur les deux carbones pontaux.

Dans notre travail, en ne prenant comme exemple que le produit **8** (R = C₂H₅), nous montrons que seul se forme l'anhydride (diéthoxy) méthyl-3 endoxo-3,6 Δ₄-tétrahydrophthalique de structure *exo* **12**. En effet, le spectre de RMN (*) de ce dérivé nous permet de déterminer la valeur des couplages entre les protons vicinaux 1, 2, 5, 6, dans les structures théoriques possibles *exo* **12**, et *endo* **13**.

**12 Exo****13 Endo**

D'après la théorie de KARPLUS (27), complétée par les données expérimentales d'autres auteurs (28, 25), les valeurs approximatives des couplages attendus sont :

a) pour l'isomère *exo*, **12** :

$J_{16} = 0$ cps entre proton 6 en tête du pont et son voisin 1.
 $J_{12} = 7$ cps entre les protons voisins 1 et 2.

b) pour l'isomère *endo*, **13** :

$J_{16} = 6$ cps; $J_{12} = 10$ cps.

En solution benzénique, l'étalon interne étant le tétraméthyl-silane, nous avons enregistré les couplages suivants pour le composé **8** (R = C₂H₅)

$J_{12} = 6,7$ cps; $J_{16} = 0$ cps; $J_{65} = 1,8$ cps.

Ces données permettent d'attribuer la structure *exo* **12** à ce composé, et par conséquent à tous les autres produits d'addition. Cette structure est d'ailleurs en bon accord avec le spectre d'absorption infrarouge du diacide-aldéhyde obtenu par hydrolyse du produit d'hydrogénation de l'anhydride-acétal **8** (R = C₂H₅). Cette étude sera abordée dans la deuxième partie.

La mise en évidence de la liaison éthylénique dans les composés **8** et **9** est assez délicate. Le test au brome en

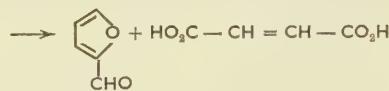
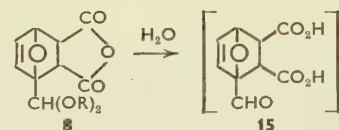
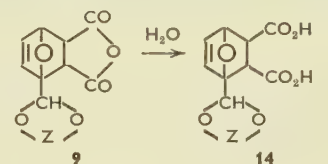
solution dans le chloroforme ou le tétrachlorure de carbone est négatif. Le test au permanganate de potassium en solution diluée est positif et rapide.

En spectrographie infrarouge, la fréquence $\nu_{C=C}$ à 1 645 cm⁻¹ est très faible; il en est de même pour la fréquence $\nu_{H-C=}$ à 3 040 cm⁻¹. On note une fréquence de déformation $\nu_{H-C=O_{cis}}$ à 730-740 cm⁻¹; cette absorption est signalée par BERTRAND et LEGRAS (29) sur des dérivés de structure voisine. Les pics $\nu_{-CO-O-CO-}$ sont dédoublés à 1 850 et 1 780 cm⁻¹. Dans tous les cas, on ne retrouve plus les fréquences du noyau furannique entre 1 600 et 1 500 cm⁻¹.

La tendance des composés **8** et **9** à subir la rétrosynthèse diénique est très marquée. Tous sont thermolabiles et se décomposent déjà à la température ordinaire, ce qui rend leur conservation impossible. K. ALDER (30) avait déjà souligné cette instabilité.

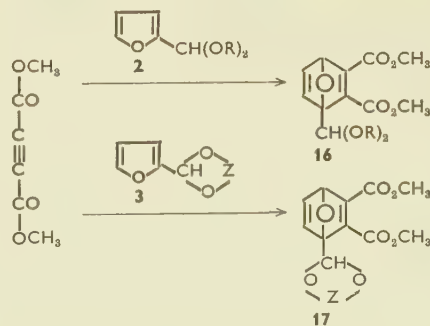
Nous avons essayé d'hydrolyser les anhydrides-acétals **8** et **9**.

La plus grande stabilité des acétals cycliques **9** nous a permis d'isoler les acides-acétals **14**. Dans le cas des acétals ouverts **8**, qui sont moins stables, l'hydrolyse est totale; mais le diacide-aldéhyde **15** qui correspond théoriquement au produit d'addition de l'acide maléique au furfural, ne peut être isolé. Même à froid il subit une rétrosynthèse diénique en donnant du furfural que nous avons caractérisé par sa semi carbazone.



B. — Utilisation de l'acétylènedicarboxylate de méthyle.

Avec ce diénophile, les acétals du furfural donnent les acétals du formyl-3 endoxo-3,6 dihydro-3,6 phthalate de méthyle, **16**, **17**.



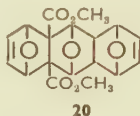
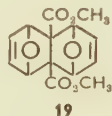
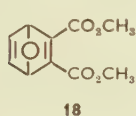
L'utilisation de ce philodiène en série furannique présente une particularité : suivant le rapport diène/diènophile, trois produits sont obtenus par action du furanne sur l'acétylènedicarboxylate de méthyle (31, 32, 33, 34) :

(*) Nous adressons nos remerciements à M. G. MARTIN, Maître de Conférence à la Faculté des Sciences de Nantes, qui a eu l'obligeance de nous exécuter les spectres de RMN.

Rapport 1/1 : la réaction conduit à l'endoxo-3,6 dihydro-3,6 phtalate de méthyle **18**.

Rapport 2/1 : le composé intermédiaire **18** pouvant réagir comme diénophile par la liaison activée Δ -1, on obtient finalement le dérivé **19**.

Rapport 3/1 : la réaction est beaucoup plus complexe, à en juger par le dérivé **20** obtenu.

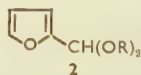


Dans le cas des acétals **2** et **3**, quel que soit le rapport diène/diènophile, la réaction s'arrête au premier stade (rapport 1/1) : nous n'isolons que les acétals-diésters **16** et **17**. L'impossibilité d'aboutir à des dérivés du genre **19** et **20** pourrait s'expliquer par un encombrement stérique exercé par le volumineux groupe acétal. Dans ce sens, il faut noter que les stades correspondant aux dérivés **19** et **20** n'ont été atteints qu'avec le furanne. Les alkyl-2 furannes, même le sylvanne, s'arrêtent au stade 1/1.

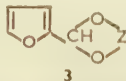
Les spectres d'absorption infrarouge sont en accord avec les formules **16** et **17**. En solution dans le chloroforme, on note la présence des fréquences suivantes :

- $\nu_{C=O}$ (ester conjugué) : 1 717 à 1 725 cm^{-1} (très intense),
- $\nu_{C=C}$ conjuguée : 1 625 à 1 630 cm^{-1} (intense),
- une bande à 1 555 cm^{-1} rappelant la fréquence de la double liaison du bicyclo-[2,2,1] heptène (35),
- $\nu_{H-C=}$: 3 070 cm^{-1} ,
- $\nu_{H-C=C-H}$ cis : 7 40 cm^{-1} .

Nous n'avons pas pu isoler à l'état pur les composés **16** pour lesquels $R = n\text{-C}_3\text{H}_7$, et $n\text{-C}_4\text{H}_9$. Néanmoins leur formation est prouvée ultérieurement par l'obtention des dérivés totalement hydrogénés et par la pyrolyse des hydrogénats partiels.



R	Formule brute	Eb° _{mm}	n_D^{25}	d_4^{25}	Rdt %	Litt.
a) C_2H_5	$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3$	79-80 ₁₆	1,445 0 ²⁰	0,999 ²⁰	96	(13)
b) $n\text{-C}_3\text{H}_7$	$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$	105 ₁₆	1,449 0 ¹³	0,971 ¹⁸	63	(20)
c) $n\text{-C}_4\text{H}_9$	$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_3$	124-126 ₁₃	1,451 5 ¹³	0,952 ¹⁸	65	(22)
d) COCH_3	$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_5$	F = 53°	—	—	65	(23)



Z	Formule brute	Eb° _{mm}	n_D^{25}	d_4^{25}	Rdt %	Litt.
a) — $(\text{CH}_2)_2$ — ...	$\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3$	93-94 ₁₄	1,488 0 ^{15,5}	1,196 ¹⁷	80	(16)
b) — $(\text{CH}_2)_3$ — ...	$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3$	130-131 ₃₀	1,493 5 ¹⁸	1,171 ¹⁸	96	(16)
c) — $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}-$ CH_3 CH_3	$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3$	116 ₁₁	1,481 0 ^{13,5}	1,058 ¹⁷	96	(21)

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

(Diéthoxy) méthyl-2 furanne **2 a**.

La technique est celle de CLAISEN (13) légèrement modifiée. On porte à reflux pendant 7 h un mélange de 144 g de furfural, 244 g d'orthoformiate d'éthyle, 7,5 g de chlorure d'ammonium finement pulvérisé et 180 cm^3 d'éthanol.

Au lieu de distiller l'éthanol, d'extraire le résidu à l'éther en présence d'eau qui élimine le chlorure d'ammonium, puis de sécher la solution étherée sur CO_2K_2 et de distiller, nous éliminons le chlorure d'ammonium par simple filtration du mélange réactionnel après refroidissement (glace-sel). On distille alors l'éthanol, puis on rectifie le résidu sous pression réduite.

(Diacétoxy) méthyl-2 furanne **2 d**.

Préparé selon « Organic Syntheses » (23).

Autres acétals ouverts et cycliques : préparés par la méthode de SALMI (16).

Dans un ballon muni d'un séparateur de Dean et Stark surmonté d'un réfrigérant, on porte à reflux un mélange de 0,2 mole de furfural, 0,8 mole d'alcool ou 0,25 mole de diol, 0,3 g d'acide paratoluène sulfonique et 300 cm^3 de benzène. La réaction est arrêtée lorsque la quantité théorique d'eau a été recueillie. Le mélange est lavé à l'eau, au carbonate de soude à 2 %, puis séché sur SO_4Na_2 . On élimine le benzène et rectifie le résidu sous pression réduite.

N.B. Si le mélange est hétérogène, il faut utiliser un agitateur mécanique.

Les constantes des dérivés **2** et **3** sont résumées dans les deux tableaux suivants.

Anhydride (diéthoxy) méthyl-3 endoxo-3,6 Δ -tétrahydrophtalique **8 a**.

Dans un erlenmeyer de 250 cm^3 , on introduit 17 g de (diéthoxy) méthyl-2 furanne **2 a** et 10 g d'anhydride maléique finement pulvérisé. Par petites portions on ajoute environ 40 cm^3 d'éther anhydre jusqu'à dissolution complète, puis on bouche le récipient. La précipitation du dérivé d'addition commence au bout de 24 h. Après 7 j, le produit est isolé par filtration, lavé à l'éther anhydre, puis

séché à poids constant (17 g). L'anhydride acétal **8 a**, qui est obtenu avec un rendement de 63 %, se présente sous forme de fines paillettes nacrées, F = 119-120°.

Analyse $C_{13}H_{16}O_6$: Calc. %: C 58,20 H 5,97
Tr. : 58,10 6,10.

Anhydride (métadioxolannyl-2')-3 endoxo-3,6
 Δ_4 -tétrahydrophthalique **9 a**.

Même technique à partir de 36 g de (α -furyl)-2 dioxolanne **3 a** 25 g d'anhydride maléique et 60 cm³ d'éther anhydre. Le produit brut fond entre 120° et 125°. Après lavage abondant à l'éther anhydre on obtient 49 g de produit pur fondant à 130-131°. YULDASHEV (36) indique un point de fusion de 86-87°, Rdt = 80 %.

Analyse $C_{11}H_{10}O_6$: Calc. %: C 55,46 H 4,20
Tr. : 55,60 4,10.

Anhydride (métadioxannyl-2')-3 endoxo-3,6
 Δ_4 -tétrahydrophthalique **9 b**.

76 g de (α -furyl)-2 métadioxanne **3 b**, 49 g d'anhydride maléique et 100 cm³ d'éther. Le produit brut fond entre 129 et 136°. Après lavage à l'éther, il fond à 139-140°. Pds = 94 g, Rdt = 75 %.

Analyse $C_{12}H_{12}O_6$: Calc. %: C 57,14 H 4,76
Tr. : 56,90 4,70.

Anhydride (diacétoxy) méthyl-3 endoxo-3,6
 Δ_4 -tétrahydrophthalique **8 b**.

Le mélange de 28 g de diacétate de furfurylidène **2 d** et de 13,6 g d'anhydride maléique est d'abord fondu, puis légèrement refroidi avant d'ajouter 100 cm³ d'éther anhydre. Le produit brut fond entre 126 et 130° (8). Après pulvérisation et lavage à l'éther, on obtient 29 g de produit pur fondant à 136-137° (9). Rdt = 70 %.

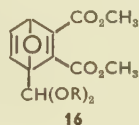
Analyse $C_{13}H_{12}O_8$: Calc. %: C 52,70 H 4,05
Tr. : 52,30 3,95.

Acide (métadioxolannyl-2')-3 endoxo-3,6
 Δ_4 -tétrahydrophthalique **15 a**.
(Z = —CH₂—CH₂—).

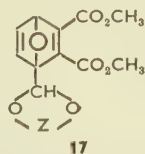
20 g d'anhydride-acétal **9 a** sont mis en suspension dans 70 cm³ d'eau. On agite et laisse reposer pendant 48 h. On filtre les cristaux, lave à l'eau, essore et sèche. Pds = 13 g, Rdt = 60 %, F = 170-172° (décomposition).

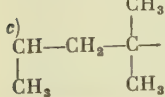
Analyse $C_{11}H_{12}O_7$: Calc. %: C 51,56 H 4,68
Tr. : 51,10 4,60.

Dosage acidimétrique: Calc. M 256; Tr. M 253,5-255.
Spectre IR (T.H.F.): ν_{OH} = 3 500 cm⁻¹; $\nu_{C=O}$ = 1 730 cm⁻¹.



R	Formule brute	F°	Rdt %	Analyse			
				C %		H %	
				Calc.	Tr.	Calc.	Tr.
a) C ₂ H ₅	C ₁₅ H ₂₀ O ₇	67	70	57,69	57,80	6,41	6,30
b) CH ₃ CO	C ₁₅ H ₁₆ O ₉	81	65	52,94	52,50	4,70	4,75



Z	Formule brute	F°	Rdt %	Analyse			
				C %		H %	
				Calc.	Tr.	Calc.	Tr.
a) (CH ₂) ₂	C ₁₂ H ₁₄ O ₇	69	55	55,32	55,45	4,96	5,00
b) (CH ₂) ₃	C ₁₄ H ₁₆ O ₇	85	66	56,75	56,80	5,40	5,50
c) 	C ₁₇ H ₂₂ O ₇	113	40	60,35	60,20	6,51	6,50

Acide (métadioxannyl-2')-3 endoxo-3,6 Δ_4 -tétrahydrophthalique **15 b**.
(Z = —CH₂—CH₂—CH₂—).

6 g d'anhydride-acétal **9 b** finement pulvérisé sont mis en suspension dans un mélange de 20 cm³ d'acétone et 6 cm³ d'eau. On agite de temps en temps de façon à obtenir une parfaite dissolution. On laisse évaporer à température ambiante jusqu'à cristallisation. Le précipité est filtré, lavé goutte à goutte avec 5 cm³ d'acide acétique puis 10 cm³ d'éther, puis séché à poids constant. On obtient 2 g de poudre blanche, F = 195-198°.

Analyse C₁₃H₁₄O₇: Calc. %: C 53,33 H 5,18
Tr. : 53,40 5,35.

Dosage acidimétrique: Calc. M 270; tr. M 272-271.

Spectre IR (THF): ν_{OH} = 3 500 cm⁻¹; $\nu_{C=O}$ = 1 735 cm⁻¹.

Acétals du formyl-3 endoxo-3,6 dihydro-3,6 phthalate de méthyle **16, 17**.

Méthode générale de préparation.

Dans un ballon de 500 cm³ on porte à reflux pendant 20 h un mélange de M/5 d'acétal **2** ou **3**, 29 g d'acétylènedicarboxylate de méthyle et 200 cm³ de benzène. Le benzène est éliminé à pression normale, puis le résidu, additionné de 40 cm³ d'éther de pétrole est agité vigoureusement dans un mélange réfrigérant (glace-sel): la cristallisation est en général très lente. Les cristaux sont essorés, lavés goutte à goutte avec un peu d'éthanol qui dissout les impuretés, puis séchés.

Tous ces composés sont des solides blancs, à point de fusion net. Leurs constantes sont rassemblées dans les tableaux.

N° 310. — Emploi du furfural en synthèse diénique.

II. — Hydrogénation des produits d'addition des acétals du furfural à l'anhydride maléique et à l'acétylènedicarboxylate de méthyle,

par Louis MAVOUNGOU-GOMÈS.

(Laboratoire de Chimie Organique, Faculté libre des Sciences, 49-Angers.)

(Manuscrit reçu le 25.1.67.)

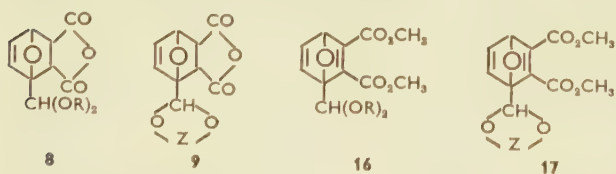
En présence de nickel de Raney, les acétals de l'anhydride formyl-3 endoxo-3,6 Δ_4 -tétrahydrophthalique sont hydrogénés. Par hydrolyse totale, les hydrogénats donnent un diacide-aldéhyde sous forme hydroxylactonique.

L'hydrogénation des acétals du formyl-3 endoxo-3,6 dihydro-3,6 phthalate de méthyle est sélective en présence de charbon palladié, et totale en présence de nickel de Raney.

Pour un même acétal, la structure du diacide-acétal saturé obtenu par hydrolyse est différente suivant que l'on opère en milieu acide ou basique.

En série furannique, l'un des obstacles à l'utilisation des produits de synthèse diénique est leur thermolabilité due à l'existence de liaisons éthyléniques endocycliques (1, 2 a, 4, 5, 30, 37) (*). Cette aptitude à la décomposition à la chaleur disparaît lorsque les liaisons multiples sont hydrogénées, et dans cette dernière opération, les meilleurs rendements devront être obtenus par une hydrogénation à température ambiante.

Nous avons appliqué les méthodes d'hydrogénation catalytique aux composés **8, 9, 16, 17**.



Pour les composés **8** et **9**, cette hydrogénation conduit aux acétals de l'anhydride formyl-3 endoxo-3,6 hexahydrophthalique. Pour les composés **16** et **17**, l'hydrogénation peut se faire en deux temps:

— Hydrogénation sélective de la liaison éthylénique la moins encombrée, conduisant aux acétals du formyl-3 endoxo-3,6 Δ_4 -tétrahydrophthalate de méthyle.

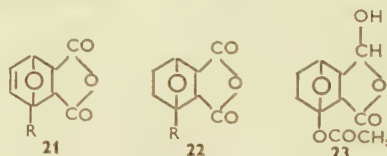
— Hydrogénation totale des deux liaisons éthyléniques pour obtenir les acétals du formyl-3 endoxo-3,6 hexahydrophthalate de méthyle.

Nous avons ensuite soumis les dérivés totalement hydrogénés à des réactions d'hydrolyse et de saponification ménagées, en réservant les dérivés semi-hydrogénés pour l'étude de leur labilité à haute température.

(*) Bibliographie: voir fin du 3^e Mémoire.

I. — Hydrogénation catalytique des acétals de l'anhydride formyl-3 endoxo-3,6 Δ_4 -tétrahydrophthalique.

L'hydrogénation catalytique des anhydrides endoxo-3,6 Δ_4 -tétrahydrophthaliques **21** a fait l'objet de nombreuses études.

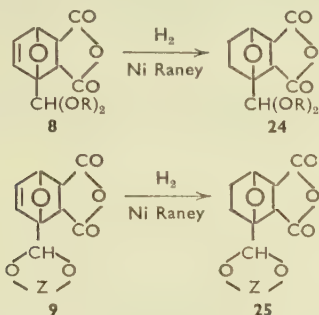


Les catalyseurs les plus couramment utilisés sont: le nickel de Raney, le noir de platine, le charbon palladié.

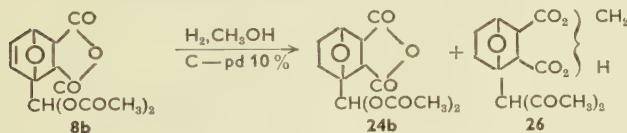
Tous les travaux montrent que seule la liaison éthylénique est touchée. Toutefois, dans le cas du dérivé **21** (R = OCOCH₃) en présence de platine d'Adams, Mc GRINDLE et OVERTON (38) constatent la production d'une hydroxylactone **23** par attaque de la fonction anhydride d'acide.

R. PAUL (39) a établi la courbe d'hydrogénation de l'anhydride endoxo-3,6 Δ_4 -tétrahydrophthalique **21** (R = H) dans l'acétate d'éthyle; l'opération a été conduite à température et pression ambiantes, conditions qui limitent la thermolabilité des dérivés **21**. A poids égal de catalyseur, l'hydrogénation est deux fois plus rapide avec le noir de platine qu'avec le nickel de Raney. Utilisant le même dérivé **21** (R = H), JOLIVET (37) a montré que l'emploi d'un nickel de Raney très actif dont la préparation a été mise au point par LAMANT, permet d'atteindre la même vitesse d'hydrogénation que celle enregistrée avec le noir de platine. Employant successivement le charbon platiné à 10 %, le charbon palladié à 10 %, puis ce nickel de Raney, nous avons systématiquement tenté l'hydrogéné-

tion des composés **8** et **9** en acétals de l'anhydride formyl-3 endoxo-3,6 hexahydrophthalique **24**, **25**.



Expériences faites, notre choix s'est porté en définitive sur le nickel de Raney. En effet, les réactions sont lentes et incomplètes avec le charbon platiné; il en est de même avec le charbon palladié. Lorsqu'on utilise le nickel de Raney préalablement traité par des lavages répétés à l'éthanol, puis à l'acétate d'éthyle, les réactions sont rapides et totales. Il ne se fixe que la quantité théorique d'hydrogène, et l'examen des spectres infrarouges des dérivés **24** et **25** ne révèle pas la présence d'une bande —OH due à une hydroxylactone du type **23**. Les rendements sont en général excellents, sauf pour le dérivé **8b** ($\text{R} = \text{COCH}_3$) en raison de sa faible solubilité dans l'acétate d'éthyle: cependant nous avons conservé ce solvant, pour éviter une méthanolyse en dérivé **26** observée par MURAKAMI et SUZUKI (9) lorsque l'hydrogénation du composé **8b** est effectuée dans l'alcool méthylique.



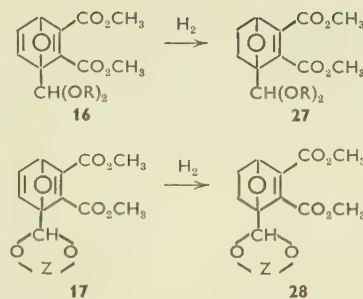
II. — Hydrogénation catalytique des acétals du formyl-3 endoxo-3,6 dihydro-3,6 phthalate de méthyle.

A. — Hydrogénation sélective.

Dans son étude sur le nickel de Raney, R. PAUL (39) a fait ressortir l'influence de l'encombrement stérique sur la facilité d'hydrogénation des liaisons éthyléniques endocycliques: l'hydrogénation est d'autant plus facile que la double liaison éthylénique est stériquement moins encombrée. Cette constatation vaut aussi pour les réductions faites avec le charbon palladié: à température et pression ambiantes, l'hydrogénation des composés **16** et **17** en présence de charbon palladié à 10 %, ne porte que sur la liaison Δ_4 , la moins encombrée. La présence de deux résonateurs carbométhoxy en position 1 et 2, qui devrait théoriquement faciliter l'hydrogénation de la liaison Δ_1 n'est pas suffisante, dans ces conditions, pour obtenir une saturation totale. De cette manière nous avons obtenu les acétals du formyl-3 endoxo-3,6 Δ_1 -tétrahydrophthalate de méthyle **27**, **28**.

Une comparaison des vitesses d'hydrogénation effectuée dans différents solvants, nous a permis de classer ces derniers par ordre d'activité décroissante: éthanol, acétate d'éthyle, acétone. Avec l'acétone, pourtant employée lors de travaux sur des composés de même type (40), on obtient souvent des réactions incomplètes.

Confirmant les résultats d'autres travaux (31, 41, 42), nous avons remarqué que la distillation de tous les dérivés **27** et **28** ne peut s'effectuer sans pyrolyse, même sous



pression réduite. Par contre, certains d'entre eux étant des solides purifiables par cristallisation, cette propriété a été mise à profit pour l'étude des spectres IR.

Dans les dérivés **27** et **28** purifiés par cristallisation, seule a disparu la fréquence d'absorption à 1555 cm^{-1} qui existait dans les composés **16** et **17** conjointement avec une fréquence à $1630\text{--}1625\text{ cm}^{-1}$. Or, nous avons déjà été amenés à rapprocher l'absorption à 1555 cm^{-1} de celle à 1568 cm^{-1} de la liaison éthylénique du bicyclo-[2,2,1] heptène-2. Ceci semble bien prouver qu'il est juste d'attribuer, dans les composés **16** et **17**, l'absorption à 1555 cm^{-1} à la liaison Δ_4 la moins encombrée et celle à $1630\text{--}1625\text{ cm}^{-1}$ à la liaison Δ_1 conjuguée aux groupes carbométhoxy.

B. — Hydrogénation totale.

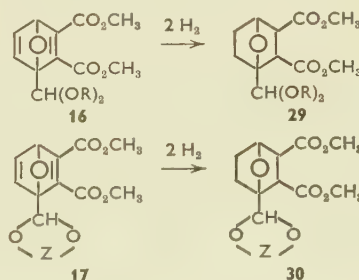
Pour saturer les deux liaisons Δ_1 et Δ_4 des produits **16** et **17**, nos recherches ont abouti aux conclusions suivantes, en utilisant l'éthanol comme solvant:

1° Avec le nickel de Raney, on peut opérer à température et pression ambiantes. La première phase de la réaction, exothermique et rapide, correspond à la saturation de la liaison Δ_4 ; ensuite l'attaque de la liaison Δ_1 se fait lentement, avec un dégagement de chaleur nettement moins important.

2° Avec le charbon palladié à 10 %, la liaison Δ_4 est, nous l'avons vu, facilement saturée, mais l'hydrogénation de la liaison Δ_1 n'est totale que sous pression et à chaud (90 kg/cm^2 , 60°C). Cette température n'est heureusement pas assez élevée pour pyrolyser les produits. Il en est de même avec le charbon platiné à 10 %. Dans tous les cas l'hydrogénation se fait avec de bons rendements.

En définitive, notre choix s'est porté sur le nickel de Raney, moins coûteux et d'un emploi plus commode.

Nous avons obtenu les acétals du formyl-3 endoxo-3,6 hexahydrophthalate de méthyle **29**, **30**.

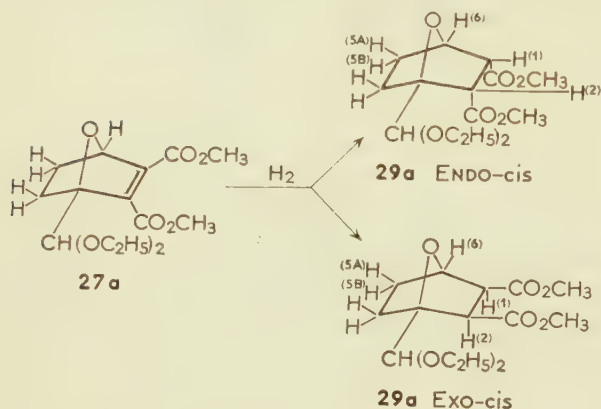


Il était intéressant de déterminer la stéréochimie de l'hydrogénation de la liaison Δ_1 , et nous avons pris pour exemple le (diéthoxy) méthyl-3 endoxo-3,6 Δ_1 -tétrahydrophthalate de méthyle, **27a**, dérivé le plus facile à préparer.

D'après ce que nous avons déjà expliqué, le groupe acétal est toujours en position *cis* par rapport à l'oxygène pontal, vis-à-vis du cycle hexagonal. L'hydrogénation catalytique est une *cis*-addition. Mais suivant que la

saturation se fait du même côté ou du côté opposé au pont oxygène par rapport au cycle hexagonal, on obtiendra deux composés :

- le composé **29 a** ($R = C_2H_5$) endo-*cis*, si l'hydrogénation se fait du même côté que l'oxygène pontal;
- le composé **29 a** ($R = C_2H_5$) exo-*cis*, si l'hydrogénation se fait du côté opposé à l'oxygène pontal.



En résonance magnétique nucléaire, la valeur des couplages entre protons vicinaux (1, 2), (5A, 6), (6, 1), peut éclairer le choix entre les structures **29 a** endo et exo. Les valeurs des couplages attendus sont approximativement les suivantes :

29 a endo-*cis* :

$$J_{12} = 10 \text{ cps}; \quad J_{16} = 6 \text{ cps}; \quad J_{5A6} = 6 \text{ cps}$$

29 a exo-*cis* :

$$J_{12} = 7 \text{ cps}; \quad J_{16} = 0 \text{ cps}; \quad J_{5A6} = 6 \text{ cps}$$

L'analyse du spectre est très délicate. On note les couplages suivantes :

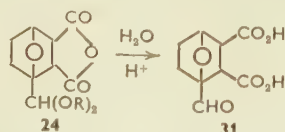
$$J_{12} = 5,5 \text{ cps}; \quad J_{16} = 0 \text{ cps}; \quad J_{65} = 5 \text{ cps}.$$

Compte tenu des résultats, le (diéthoxy) méthyl-3 endoxo-3,6 hexahydrophthalate de méthyle **29 a** aurait la structure exo-*cis* : l'attaque par la molécule d'hydrogène se ferait donc du côté opposé au pont oxygène.

III. — Hydrolyse et saponification des dérivés d'hydrogénation totale.

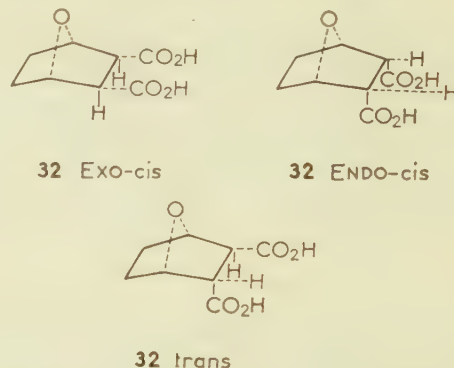
Réservant les dérivés semi-hydrogénés **27** et **28** à la réaction d'Alder-Rickert, nous avons soumis les composés saturés **24**, **25**, **29**, **30**, à des réactions d'hydrolyse et de saponification ménagées. Les résultats diffèrent, suivant qu'il s'agit d'acétals ouverts ou cycliques, d'anhydrides ou de diesters, et qu'on opère en milieu acide ou basique.

Le produit d'hydrolyse acide des dérivés **24** répond à la formule générale de l'acide formyl-3 endoxo-3,6 hexahydrophthalique **31**.

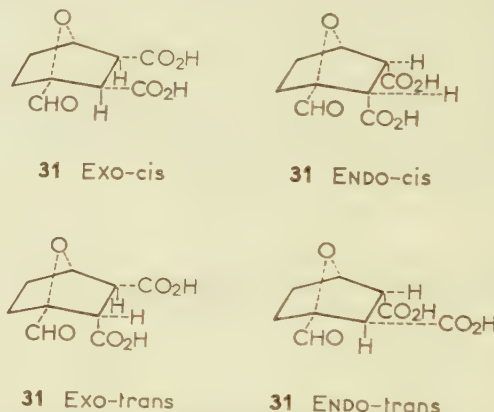


Nous avons étudié la stéréochimie de ce diacide-aldéhyde **31**. En effet, à l'acide endoxo-3,6 hexahydrophthalique **32** correspondent trois isomères cyclaniques qui

ont été isolés (24). Si par convention on indique en pointillés les substituants situés du même côté du pont oxygène par rapport au cycle carboné hexagonal, on aboutit aux représentations suivantes pour ces trois dérivés :



Le substituant formyl sur le carbone 3, en position *cis* par rapport au pont oxygène, permet au dérivé **31** d'exister sous quatre formes isomères représentées par les formules suivantes :



En associant les méthodes spectrographiques et chimiques, nous pouvons prouver que le diacide-aldéhyde **31** obtenu par hydrolyse à chaud de l'anhydride (diéthoxy) méthyl-3 endoxo-3,6 hexahydrophthalique **24 a** possède une structure exo-*cis* sous la forme stable d'une hydroxy-lactone.

a) L'anhydride-acétal d'origine **24 a** est exo-*cis*. Ce produit est obtenu, nous l'avons vu, par hydrogénation de l'anhydride-acétal **8 a** ($R = C_2H_5$) dont la structure exo-*cis* a été démontrée par RMN. L'hydrogénation n'affectant pas les carbones porteurs de la fonction anhydride d'acide (24), il y a rétention de structure dans le dérivé **24 a**.

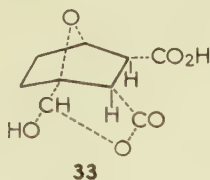
b) L'hydrolyse s'opérant en milieu acide, l'on ne peut obtenir une épimérisation des carbones 1 et 2 porteurs de carboxyles. En effet, dans la série des dérivés endoxo-3,6 hexahydrophthaliques, de telles épimérisations n'ont lieu qu'en milieu basique (1, 33, 34, 43, 44). Les isomères **31** endo-*cis*, **31** exo-*trans* et **31** endo-*trans*, résultant d'une telle épimérisation ne peuvent donc régulièrement se former.

c) L'examen du spectre d'absorption infrarouge du composé **31** fait apparaître :

- une bande ν_{OH} très étalée de 3 250 à 3 500 cm^{-1} ;
- deux bandes carbonyles nettement dissociées : la première à 1 775 $cm^{-1} = \nu_{C=O}$ (γ -lactone), la deuxième à 1 725 $cm^{-1} = \nu_{C=O}$ (carboxyle).

D'autre part, on ne constate aucune bande d'hydrogène aldéhydique à 2 720 cm^{-1} .

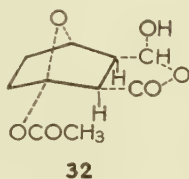
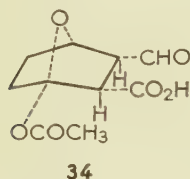
Ces données montrent que la fonction aldéhyde du diacide-aldéhyde **31** est engagée dans un cycle γ -lactonique hydroxylé ou γ -lactol. La formule stéréochimique représentative du dérivé **31** est donc l'hydroxylactone **33** résultant de la cyclisation de l'isomère **31** *exo-cis*.



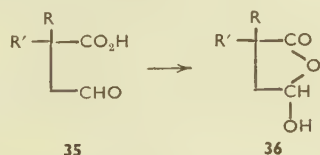
Cette structure est en accord avec la position *exo-cis* des 2 carboxyles. On sait d'ailleurs que les lactones résultant de la cyclisation des acides-aldéhydes sont plutôt pentagonales qu'hexagonales (45).

d) La facilité d'ouverture du cycle hydroxy- γ -lactonique explique que dans les conditions de certaines réactions de caractérisation, le dérivé **31** manifeste les propriétés de la fonction aldéhyde: réduction du nitrate d'argent ammoniacal, recoloration du réactif de Schiff, formation d'une semicarbazone. Le dosage en retour par la soude et l'acide chlorhydrique indique un poids moléculaire correct.

L'existence du diacide-aldéhyde **31** *exo-cis* sous sa forme hydroxylactonique **33** rejoint les conclusions de nombreux auteurs sur les acides- γ -aldéhydes (35 b, 46). En particulier, Mc GRINDLE et OVERTON (38) ont montré que le dérivé *exo-cis* **34** n'existe que sous sa forme hydroxylactonique **23**, avec une bande $\nu_{C=O}(\gamma\text{-lactone})$ à $1\,770\text{ cm}^{-1}$.

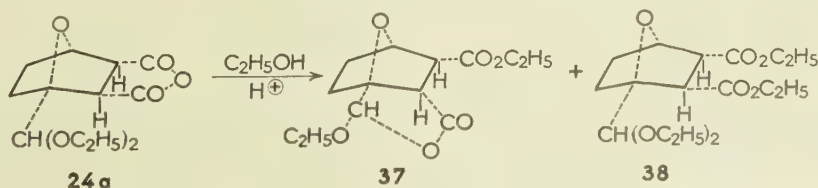


Dans une série de travaux plus récents, SALMON-LEGAGNEUR (47, 48), POULAIN (49) et LE GOFF (50) ont étudié la tautomérisation des acides-aldéhydes succiniques α -mono et α -bisubstitués **35**.

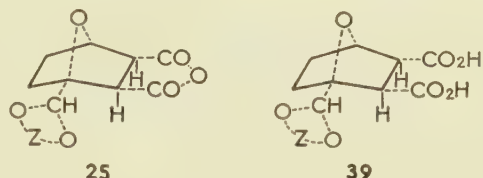


Lorsque R est un radical aryle et R' un radical autre que l'hydrogène, la forme hydroxy- γ -lactone **36** est exclusive. Néanmoins, les auteurs ont isolé des dérivés correspondant aux deux formes **35** et **36**. La contrainte stérique des dérivés **36** est à rapprocher de la rigidité du composé **33**.

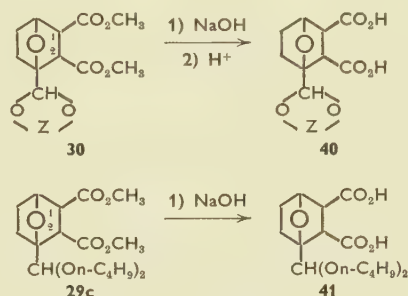
A l'instar de ces travaux, nous avons pu isoler des dérivés correspondant aux deux formes *exo-cis* **31** et hydroxy- γ -lactone **33**. En présence d'éthanol et d'acide sulfurique, l'anhydride-acétal **24 a** ayant servi à préparer le dérivé **33** donne un mélange d'éthoxylactone **37** et de diester-acétal **38**.



Pour préparer l'acide formyl-3 endoxo-3,6 hexahydrophthalique **31**, on pourrait aussi utiliser les anhydrides-acétals cycliques **25**. Mais en raison de la plus grande stabilité de cette fonction acétal, l'expérience montre qu'il est possible dans ce cas d'isoler d'abord les diacides-acétals intermédiaires **39** de structure *exo-cis*, avant la mise en liberté de la fonction aldéhyde.



Si nous utilisons les diesters acétals **29** et **30**, il faut opérer en milieu acide pour conserver la même structure spatiale des carbones 1 et 2. Ce milieu ne nous a pas permis d'obtenir des résultats probants. Recourant alors à la saponification avec les conséquences qu'elle entraîne quant à l'épimérisation, nous avons pu isoler des diacides-acétals **40** et **41**, en partant des acétals cycliques **30** et d'un acétal ouvert **29 c** ($R = n\text{-C}_4\text{H}_9$).



Les dérivés **39** et **40** sont différents; cela n'est pas étonnant. Dans le premier cas, l'hydrolyse acide se fait avec rétention de structure au niveau des carbones 1 et 2. Dans le second cas, la basicité du milieu provoque des épimérisations, conduisant à des diacides-acétals *exo-trans* et *endo-trans* qui rappellent les composés **31** *exo-trans* et **31** *endo-trans*.

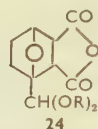
La faible solubilité des dérivés **40** et **41** dans les solvants usuels ne nous a pas permis d'enregistrer leurs spectres de RMN pour déterminer leur stéréochimie.

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

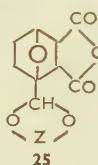
Acétals de l'anhydride formyl-3 endoxo-3,6 hexahydrophthalique **24, 25**.

Mode opératoire.

Le nickel de Raney (3 à 5 g) est lavé à l'eau, puis 5 fois à l'éthanol et à l'acétate d'éthyle. On ajoute 200 cm^3 d'acétate d'éthyle et 0,10 mole d'anhydride-acétal **8** ou **9** finement pulvérisé. L'hydrogénation est effectuée à température et pression ambiantes. La réaction est exothermique et dure au maximum 20 mn. Le catalyseur est filtré, lavé avec un peu d'acétate d'éthyle chaud de manière à entraîner les hydrogénats peu solubles. Après avoir



R	Formule brute	F°	Rdt %	Analyse			
				C %		H %	
				Calc.	Tr.	Calc.	Tr.
a) — C ₂ H ₅	C ₁₃ H ₁₈ O ₆	96	96	57,78	57,70	6,66	6,60
b) — COCH ₃ . . .	C ₁₃ H ₁₄ O ₆	169-170	75	52,34	52,25	4,70	4,85



R	Formule brute	F°	Rdt %	Analyse			
				C %		H %	
				Calc.	Tr.	Calc.	Tr.
a) — (CH ₂) ₂ — . .	C ₁₁ H ₁₂ O ₆	120-121	88	55,00	54,60	5,00	5,10
b) — (CH ₂) ₃ — . .	C ₁₂ H ₁₄ O ₆	114	86	56,69	56,90	5,51	5,80

éliminé le solvant au bain-marie, on refroidit le résidu dans la glace. En général la cristallisation est immédiate; on peut l'amorcer par addition de quelques gouttes d'éther de pétrole. Le produit est ensuite filtré, essoré et séché.

A cause de sa faible solubilité, l'hydrogénation du dérivé **8 b** est effectuée sur 0,05 mole pour la même quantité de solvant.

Les constantes des dérivés **24** et **25** sont résumées dans les tableaux ci-dessus

(Métadioxolannyl-2')-3 endoxo-3,6
Δ₁-tétrahydrophthalate de méthyle **28 a**.
(Z = — (CH₂)₂ —).

Rdt = 90 %; F = 43°.

Analyse C₁₃H₁₈O₇: Calc. %: C 54,93 H 5,63
Tr. : 54,90 5,60.

Acétals du formyl-3 endoxo-3,6
Δ₁-tétrahydrophthalate de méthyle **27, 28**.

(Métadioxannyl-2')-3 endoxo-3,6
Δ₁-tétrahydrophthalate de méthyle **28 b**
(Z = — (CH₂)₃ —).

Rdt = 93 %; F = 113°.

Analyse C₁₄H₁₈O₇: Calc. %: C 56,37 H 6,04
Tr. : 56,55 6,30.

Mode opératoire.

On dissout M/10 de dérivé **16** ou **17** dans 200 cm³ de solvant: acétate d'éthyle pour le dérivé **16 b** (R = COCH₃), éthanol pour les dérivés **17**. L'hydrogénation est effectuée en présence de 3 g de charbon palladié à 10 %, à pression et température ambiantes. La solution est filtrée, et le solvant éliminé au bain-marie. Pour 3 dérivés, le résidu, additionné de 2 cm³ d'éther de pétrole, cristallise au refroidissement (glace-sel). Les cristaux, qui se présentent sous forme de poudre blanche, sont filtrés, essorés et séchés. Les autres hydrogénats sont des liquides non purifiables.

(Diacétoxy) méthyl-3 endoxo-3,6
Δ₁-tétrahydrophthalate de méthyle **27 a**
(R = COCH₃).

Rdt = 82 %; F = 74°.

Analyse C₁₆H₁₈O₈: Calc. %: C 52,63 H 5,26
Tr. : 52,65 5,35.

Acétals du formyl-3 endoxo-3,6
Hexahydrophthalate de méthyle **29, 30**.

Mode opératoire.

On procède en général de la façon suivante:

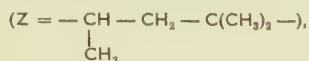
Dans 200 cm³ d'éthanol on dissout 0,10 mole de dérivé **16** ou **17**. On ajoute 10 g de nickel de Raney. L'hydrogénation est effectuée à température et pression ambiantes. La réaction est exothermique et dure de 15 à 30 mn. Après avoir filtré le catalyseur et distillé le solvant, le résidu est rectifié sous pression réduite. Pour le dérivé **29 d** (R = COCH₃), on remplace l'éthanol par l'acétate d'éthyle. Il n'est pas nécessaire de rectifier ce composé:

après avoir éliminé le solvant, le résidu cristallise par refroidissement en présence de traces d'éther de pétrole.

Pour la préparation des dérivés **29 b** ($R = n\text{-C}_3\text{H}_7$) et **29 c** ($R = n\text{-C}_4\text{H}_9$), on utilise la méthode suivante: on porte à reflux pendant 20 h un mélange de 0,2 mole d'acétal **2 b** ou **2 c**, 29 g d'acétylènedicarboxylate de méthyle et 200 cm³ de benzène. Le benzène est éliminé par distillation, et remplacé par 200 cm³ d'éthanol. Le mélange est hydrogéné comme dans les cas précédents, puis rectifié sous pression réduite.

Pour tous les dérivés **29** et **30**, on note, en spectrographie IR, une bande $\nu_{\text{C=O(ester)}}$ intense à 1 730 cm⁻¹.

Le dérivé **30 b** ($Z = (\text{CH}_2)_3$) présente une forte tendance à la surfusion. Pour son homologue **30 c**



très visqueux, on observe une belle fluorescence bleue.

Les tableaux suivants résument les constantes des dérivés **29** et **30**.

Hydroxylactone de l'acide formyl-3 endoxo-3,6 hexahydrophthalique 31.

On porte à reflux pendant 4 h un mélange de 80 g d'anhydride acétal **24 a** ($R = \text{C}_2\text{H}_5$) et 200 cm³ d'eau. L'eau est éliminée au

bain-marie sous pression réduite. Le résidu visqueux est repris par 70 cm³ d'acétone chaude, et additionné de 30 cm³ de benzène. Au refroidissement (glace), on obtient un volumineux précipité blanc fondant entre 183° et 187°. Pds = 69 g; Rdt = 97 %.

Après deux recrystallisations dans l'eau, le produit fond à 177-178°, [Litt. (17) = 170-172°].

Analyse $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_6$: Calc. %: C 50,47 H 4,67
Tr. : 50,40 4,50.

Dosage acidimétrique: M calc. 214; tr. 213-212.

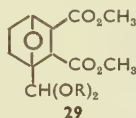
Semicarbazone de l'acide formyl-3 endoxo-3,6 hexahydrophthalique.

Peu soluble dans les solvants usuels. Reprise par l'acide acétique elle fond en se décomposant à 234-235°.

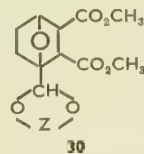
Analyse $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_6$: Calc. %: C 44,28 H 4,80 N 15,49
Tr. : 44,20 4,80 16,00.

Éthoxy-3 carbéthoxy-7 endoxo-6,9 hexahydrophthalide **37**.
et (diéthoxy) méthyl-3 endoxo-3,6 hexahydrophthalate d'éthyle **38**.

On porte à reflux pendant 10 h un mélange de 14 g d'anhydride-acétal **24 a** ($R = \text{C}_2\text{H}_5$), 100 cm³ d'éthanol et 5 cm³ de SO_4H_2 pur. L'alcool est éliminé au bain-marie. Le mélange refroidi, est additionné de 100 g de glace pilée et 200 cm³ d'eau; on extrait à l'éther (400 cm³). La solution étherée est successivement lavée à



R	Formule brute	Rdt %	Eb° _{mm}	n _D ^t	d ₄ ^t	Analyse			
						C %		H %	
						Calc.	Tr.	Calc.	Tr.
a) C_2H_5	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_7$	80	183-184 ₁₂	1,463 2 ¹⁸	1,155 ¹⁸	56,96	56,85	7,59	7,40
b) $n\text{-C}_3\text{H}_7$	$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_7$	60	195-196 ₁₂	1,461 8 ^{17,5}	1,120 ²⁰	59,30	59,30	8,14	7,90
c) $n\text{-C}_4\text{H}_9$	$\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_7$	60	210-212 ₁₂	1,460 8 ¹⁹	1,087 ²⁰	61,29	61,60	8,60	8,45
d) COCH_3	$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_9$	90	F = 94°	—	—	52,32	52,10	5,81	5,80



Z	Formule brute	Rdt %	Eb° _{mm}	n _D ^t	d ₄ ^t	Analyse			
						C %		H %	
						Calc.	Tr.	Calc.	Tr.
a) $-(\text{CH}_2)_2-$	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_7$	75	201-202 ₁₃	1,485 2 ^{17,5}	1,286 ¹⁹	54,54	54,80	6,29	6,75
b) $-(\text{CH}_2)_3-$	$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_7$	73	212 ₁₁ F = 60°	—	—	56,00	55,80	6,66	6,40
c) $-\underset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{C}}}-$	$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_7$	80	204-205 ₁₂	1,473 5 ^{19,5}	—	59,65	59,55	7,60	7,55

l'eau, neutralisée par une solution de CO_2HNa , et séchée sur SO_4Na_2 . Après élimination de l'éther, le résidu visqueux est refroidi (glace-sel) et additionné d'éther de pétrole; il se forme un précipité blanc qu'on filtre sur verre fritté et lave à l'éther de pétrole. Pds = 5 g; $F = 81-82^\circ$ (benzène-éther de pétrole). Ce composé correspond au dérivé **37**.

Analyse $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_8$: Calc. %: C 57,77 H 6,66
Tr. : 57,70 6,60.

Spectre IR: $\nu_{\text{C}=\text{O}}(\gamma\text{-lactone}) = 1775\text{ cm}^{-1}$;
 $\nu_{\text{C}=\text{O}}(\text{ester}) = 1725\text{ cm}^{-1}$.

Après filtration du dérivé **37**, l'éther de pétrole est évaporé, et le résidu distillé sous pression réduite, $E_{b_{13-14}} = 200-202^\circ$ (8 g) $n_D^{17} = 1,464$. Ce composé correspond au dérivé **38**; il est en surfusion, car au bout de 2 j, il cristallise entièrement, $F = 41-42^\circ$.

Analyse $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_7$: Calc. %: C 59,30 H 8,14
Tr. : 58,65 7,70.

Spectre IR: $\nu_{\text{C}=\text{O}}(\text{ester}) = 1725\text{ cm}^{-1}$.

Acides (métadioxolannyl-2')-3
endoxo-3,6 hexahydrophthaliques **39 a**, **40 a**
($Z = -(\text{CH}_2)_2-$).

39 a: Hydrolyse de l'anhydride-acétal **25 a**.

On porte à l'ébullition pendant 2 h, un mélange de 24 g d'anhydride **25 a**, 50 cm^3 d'eau et 80 cm^3 d'acétone. Les solvants sont éliminés au bain-marie sous pression réduite. Le résidu visqueux est repris par 30 cm^3 d'acétone et refroidi (glace-sel). On obtient 20 g de poudre blanche, $Rdt = 77,5\%$; $F = 203-204^\circ$ (THF).

Analyse $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_7$: Calc. %: C 51,16 H 5,42
Tr. : 51,20 5,40.

Spectre IR: $\nu_{-\text{OH}} = 3500\text{ cm}^{-1}$ (très large); $\nu_{\text{C}=\text{O}} = 1725\text{ cm}^{-1}$.
Dosage acidimétrique: M. calc.: 258; tr.: 259-257.

40 a: Saponification du diester-acétal **30 a**.

On porte à reflux pendant 3 h un mélange de 21 g de diester-acétal **30 a**, 15 g de soude, 60 cm^3 d'éthanol et 30 cm^3 d'eau. Les solvants sont éliminés au bain-marie sous pression réduite, jusqu'à début de précipitation. Le mélange est repris par 50 g de glace et 33 cm^3 d'acide chlorhydrique concentré: le produit cristallise. On le filtre, lave à l'eau et sèche. Pds = 9,5 g; $Rdt = 50\%$. $F = 186-187^\circ$ (THF).

Analyse $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_7$: Calc. %: C 51,16 H 5,42
Tr. : 50,80 5,20.

Spectre IR (THF): $\nu_{-\text{OH}} = 3500\text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C}=\text{O}} = 1725\text{ cm}^{-1}$.
Dosage acidimétrique: M. calc.: 258; tr.: 256-257.

Acides (métadioxannyl-2')-3 endoxo-3,6 hexahydrophthaliques
39 b et **40 b**
($Z = -(\text{CH}_2)_3-$).

39 b: Par hydrolyse de l'anhydride-acétal **25 b**.

On opère comme pour l'homologue **39 a**, en partant de 25 g de dérivé **25 b**. Poids de diacide-acétal obtenu: 20 g; $Rdt = 74\%$; $F = 218-219^\circ$ (THF).

Analyse $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_7$: Calc. %: C 52,94 H 5,88
Tr. : 53,10 6,15.

Spectre IR (THF): $\nu_{-\text{OH}} = 3500\text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C}=\text{O}} = 1725\text{ cm}^{-1}$.
Dosage acidimétrique: M. calc.: 272; tr.: 269-270.

40 b: Par saponification du diester-acétal **30 b**.

On opère comme pour l'homologue **40 a**, en partant de 20 g de dérivé **30 b**. Poids de diacide-acétal obtenu: 15 g; $Rdt = 83\%$; $F = 205-206^\circ$ (THF-éther).

Analyse $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_7$: Calc. %: C 52,94 H 5,88
Tr. : 52,75 6,10.

Spectre IR (THF): $\nu_{-\text{OH}} = 3500\text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C}=\text{O}} = 1725\text{ cm}^{-1}$.
Dosage acidimétrique: M. calc.: 272; tr.: 274-273.

Acide (di-n-butoxy) méthyl-3 endoxo-3,6 hexahydrophthalique **41**.

On porte à reflux pendant 3 h, un mélange de 25 g de dérivé **29 c** ($R = n\text{-C}_4\text{H}_9$), 25 g de NaOH et 150 cm^3 d'eau. L'eau est éliminée sous pression ordinaire. Le résidu est repris par 150 cm^3 de SO_4H_2 à 15 %, et refroidi. Il y a séparation d'une couche huileuse qui cristallise lentement. On filtre, lave à l'eau et sèche; poids obtenu: 19 g; ($Rdt = 82\%$); $F = 133-134^\circ$ (acétate d'éthyle).

Analyse $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_7$: Calc. %: C 59,30 H 8,14
Tr. : 59,30 7,90.

Spectre IR (THF): $\nu_{-\text{OH}} = 3500\text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C}=\text{O}} = 1720\text{ cm}^{-1}$.
Dosage acidimétrique: M. calc.: 344; tr.: 345-345.

N° 311. — Emploi du furfural en synthèse diénique.

III. — Préparation d'acétals du formyl-2 dicarbométhoxy-3,4 furanne.

Synthèse de la nor-pyridoxine,

par Louis MAVOUNGOU-GOMÈS.

(Laboratoire de Chimie Organique, Faculté libre des Sciences, 49-Angers.)

(Manuscrit reçu le 25.1.67.)

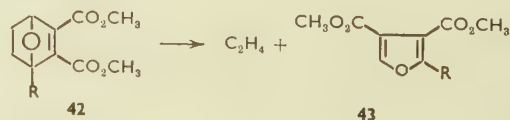
Par réaction d'ALDER-RICKERT, les acétals du formyl-3 endoxo-3,6 Δ_1 -tétrahydrophthalate de méthyle sont transformés en acétals du formyl-2 dicarbométhoxy-3,4 furanne. On prépare ensuite le formyl-2 dicarbométhoxy-3,4 furanne dont l'oxime est déshydratée en cyano-2

Le (diéthoxy)méthyl-2 dicarbométhoxy-3,4 furanne est transformé en formyl-2 diacétoxy-méthyl-3,4 furanne qui, par la technique de CLAUSON-KAAS, permet d'obtenir la nor-pyridoxine, homologue inférieur de la Vitamine B₆.

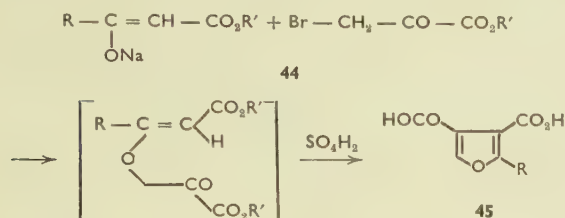
On a pu démontrer, au cours de ces réactions, que le furfural, le furonitrile et le furoate de méthyle peuvent réagir directement comme diènes avec l'acétylènedicarboxylate de méthyle.

Lors de la pyrolyse des endoxo-3,6 Δ_1 -tétrahydrophthalates **42**, il se forme de l'éthylène et les dicarbométhoxy-3,4 furannes **43**. C'est la réaction d'ALDER-RICKERT (31).

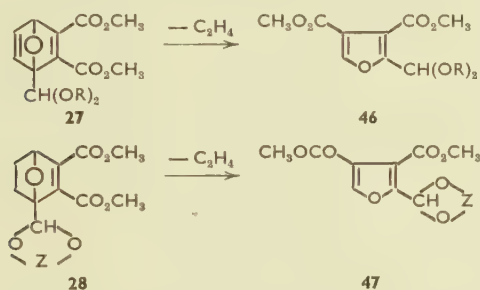
Le bon rendement de cette réaction en fait une méthode de choix pour préparer les diesters **43**. Mais la littérature



ne signale que la préparation de ceux pour lesquels R est un radical alkyle. Ceux-ci sont aussi obtenus par estérification de diacides **45**, préparés par condensation des esters β -bromopyruviques avec les dérivés sodés d'esters β -cétoniques **44** (51).



La structure des acétals du formyl-3 endoxo-3,6 Δ_1 -tétrahydrophthalate de méthyle **27** et **28** permettait d'envisager leur cracking et l'obtention des dérivés **43** où R est une fonction acétal. En effet, leur pyrolyse donne, avec des rendements acceptables (de 50 à 95 %), les acétals du formyl-2 dicarbométhoxy-3,4 furanne **46** et **47**.



Dans le deuxième Mémoire, nous avons décrit les composés **27** et **28**. Leur isolement n'est d'ailleurs pas nécessaire pour préparer les dérivés **46** et **47**; il suffit de semi-hydrogéner les acétals du formyl-3 endoxo-3,6 dihydro-3,6 phthalate de méthyle **16** et **17**, puis de pyrolyser directement les hydrogénats bruts ainsi obtenus. Lorsque les dérivés **16** et **17** sont cristallisés, nous les utilisons purs; dans le cas contraire, nous partons des produits bruts de synthèse diénique.

Les composés polyfonctionnels **46** et **47** présentent d'intéressantes possibilités en synthèse, tant par la forme aldéhyde potentielle, que par la transformation des fonctions esters. Bien que tous les acétals donnent les mêmes réactions, nous ne décrirons que celles effectuées avec l'acétal éthylique **46a** ($\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$) obtenu avec le meilleur rendement (95 %).

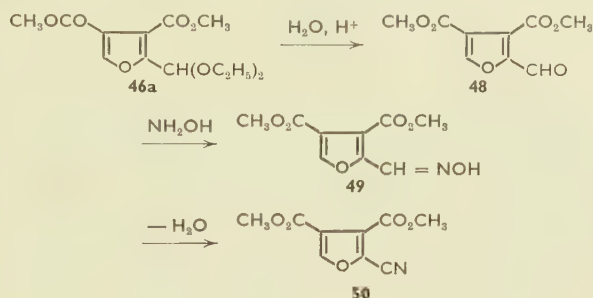
I. — Hydrolyse ménagée du (diéthoxy)méthyl-2 dicarbométhoxy-3,4 furanne.

Un de nos principaux objectifs a été de libérer la fonction aldéhyde engagée dans le groupe acétal du (diéthoxy)méthyl-2 dicarbométhoxy-3,4 furanne **46a** ($\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$), sans toucher aux fonctions esters.

L'hydrolyse par l'acide chlorhydrique dilué est délicate, car le composé **46a** n'est pas miscible à l'eau. Nous avons essayé de rendre le milieu homogène en utilisant divers mélanges de solvants : eau-alcool, eau-acétone, eau-tétrahydrofurane, et en faisant varier les quantités d'acide chlorhydrique pur. Le meilleur résultat a été obtenu (Rdt = 97 %), avec le mélange acétone-acide chlorhydrique N/5. Dans chaque cas, après la recristallisation du produit obtenu, sa pureté a été contrôlée par spectrographie infrarouge, pour constater la non-hydrolyse des fonctions esters.

Par hydrolyse rapide, le composé **46a** ($\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$)

donne le formyl-2 dicarbométhoxy-3,4 furanne **48**. Nous en avons préparé la semicarbozone et l'oxime **49**. Cette dernière, déshydratée au moyen de l'anhydride acétique conduit au cyano-2 dicarbométhoxy-3,4 furanne **50**.

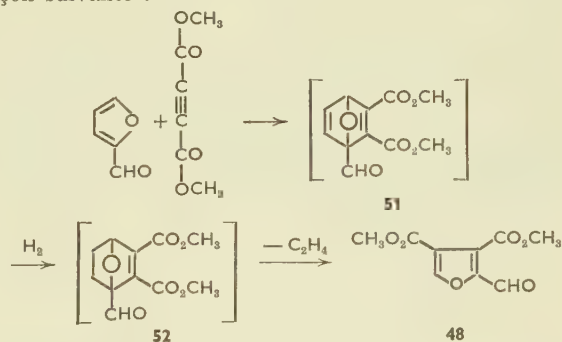


II. — Mise en évidence de la réactivité diénique du furfural, du furonitrile et du furoate de méthyle.

Si le furfural et le furonitrile avaient pu réagir comme diène en présence d'acétylènedicarboxylate de méthyle, nous aurions obtenu directement les dérivés correspondants **48** et **50** du dicarbométhoxy-3,4 furanne par la chaîne classique de réactions : addition diénique, semi-hydrogénation, pyrolyse.

Ayant obtenu, par la voie des acétals, des dérivés **48** et **50** purs et stables, nous ne pouvions laisser échapper la possibilité de confirmer ou d'infirmer les conclusions tant de fois énoncées sur la non-réactivité diénique des dérivés furanniques substitués en α par certains groupements électrophiles.

Nous avons alors tenté une synthèse diénique de la façon suivante :

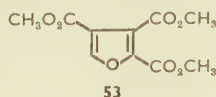


Une ébullition prolongée du mélange équimoléculaire de furfural et d'acétylènedicarboxylate de méthyle conduit en principe au formyl-3 endoxo-3,6 dihydro-3,6 phthalate de méthyle **51**.

Ce dérivé ne peut être isolé ni par cristallisation, ni par distillation, à cause de sa thermolabilité; le produit brut est donc semi-hydrogéné, et l'hydrogénat **52** soumis à une réaction d'ALDER-RICKERT. Quoiqu'avec un rendement de 23 % calculé à partir du furfural, on isole bien le formyl-2 dicarbométhoxy-3,4 furanne **48**, identique en tous points au produit obtenu à partir de l'acétal diéthylique **46a**; mais le rendement est meilleur par la voie de l'acétal : 60 % calculé à partir du furfural de départ.

Pour étendre cette constatation à d'autres dérivés furanniques, nous avons réalisé les mêmes réactions avec le furonitrile. Avec un rendement de 12 % calculé à partir du furonitrile, on obtient le dérivé **50**, identique à celui préparé par déshydratation de l'oxime **49** (Rdt = 50 %, à partir du furfural).

Une expérience similaire effectuée avec le furoate de méthyle nous a donné le tricarbométhoxy-2,3,4 furanne **53**, avec un rendement de 25 %.



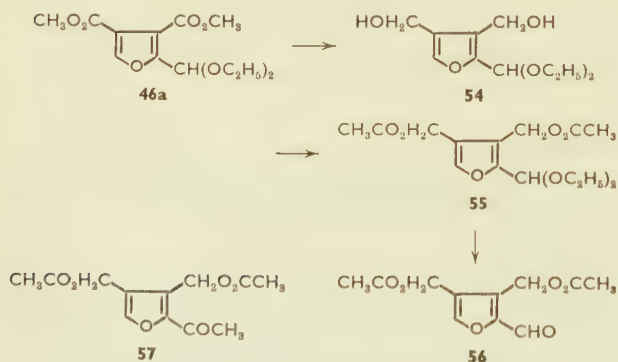
Ces résultats prouvent donc, contrairement à ce qui avait été dit jusqu'ici (2 a, 8, 9), que le furfural, le furonitrile, tout comme le furoate de méthyle peuvent réagir comme diènes en synthèse de Diels-Alder.

L'obtention des dérivés **48**, **50** et **53** sans isoler leurs intermédiaires, nous a incité à reprendre la condensation du furfural avec l'anhydride maléique. Mais les essais d'hydrogénation ne nous ont pas permis de mettre en évidence la formation d'un produit d'addition diénique.

III. — Réduction sélective des fonctions esters du (diéthoxy) méthyl-2 dicarbométhoxy-3,4 furanne. Synthèse de la nor-pyridoxine.

Nous venons de voir qu'il est possible de libérer la fonction aldéhyde sans toucher aux groupements esters du (diéthoxy) méthyl-2 dicarbométhoxy-3,4 furanne **46 a**. Inversement, nous avons voulu transformer les fonctions esters sans altérer la fonction acétal, quitte à hydrolyser ultérieurement cette dernière. Il était naturel de penser à leur réduction en diol. Si cette réduction est effectuée sur le formyl-2 dicarbométhoxy-3,4 furanne **48**, elle risque, et l'expérience le prouve, de toucher au groupe formyl pour le transformer aussi en alcool. Nous avons donc cherché un réducteur sélectif qui respecte à la fois la fonction acétal et le noyau furannique : l'hydruide de lithium-aluminium nous a donné entière satisfaction sur ce point.

Nous avons ainsi pu préparer le (diéthoxy) méthyl-2 diméthylol-3,4 furanne **54**. Ce composé ne peut être distillé sans décomposition, même sous pression réduite. Aussi l'avons-nous transformé en diacétate **55**, stable, par traitement à l'anhydride acétique dans la pyridine. L'hydrolyse ménagée de la fonction acétal en milieu acétique, donne, avec un rendement de 90 %, le formyl-2 diacétoxy-méthyl-3,4 furanne **56** dont nous avons préparé l'oxime et la semicarbazone.



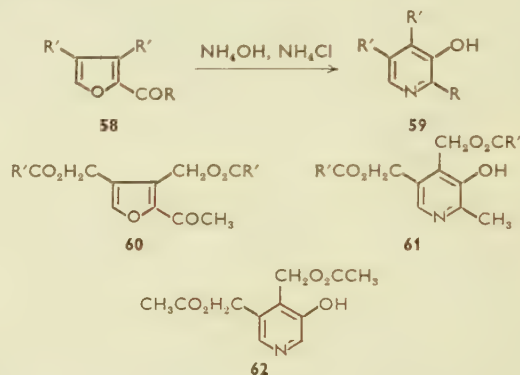
Le formyl-2 diacétoxy-méthyl-3,4 furanne **56** possède une structure très voisine de celle de l'acétyl-2 diacétoxy-méthyl-3,4 furanne **57**, qui a permis à ELMING et CLAUSON-KAAS (40) de synthétiser la pyridoxine, ou vitamine B6, avec un rendement bien supérieur à celui obtenu par d'autres méthodes (52, 53, 54, 55, 56).

Or, en vue d'une étude exhaustive de la relation entre la structure chimique et l'activité biologique dans le cadre des composés à activité vitaminique B6, plusieurs

recherches ont été entreprises pour préparer la nor-pyridoxine ou hydroxy-3 diméthylol-4,5 pyridine qui est l'homologue inférieur de la pyridoxine (57, 58, 59). D'ailleurs, au cours de nos travaux, nous avons eu connaissance d'une préparation de la nor-pyridoxine par SHREESHARINA et ses coll. (60), partant, comme VAN DER WALL (61) d'un dérivé pyridinique dont ils modifient les substituants.

Disposant du formyl-2 diacétoxy-méthyl-3,4 furanne **56**, et par analogie avec l'acétyl-2 diacétoxy-méthyl-3,4 furanne **57**, nous avons essayé de préparer la nor-pyridoxine en partant de cet intermédiaire **56**.

Tout d'abord, nous avons voulu expérimenter une idée de KORNFIELD (62) et WILLIAMS (63). Se basant sur la transformation des acyl-2 furannes **58** ($R' = H$) en alkyl-2 hydroxy-3 pyridine **59** ($R' = H$) en présence d'ammoniac et de sels ammoniacaux (64, 65, 66, 67, 68), ces auteurs ont essayé, en vain, de passer des diesters furanniques **60** ($R' = C_6H_5$ ou CH_3) aux diesters correspondants de la pyridoxine **61**.



La même méthode appliquée au formyl-2 diacétoxy-méthyl-3,4 furanne **56**, ne nous a pas permis d'isoler le diacétate de norpyridoxine **62**. Aussi avons-nous appliqué le procédé électrochimique d'ELMING-CLAUSON-KAAS (40).

Le point de départ de cette élégante méthode, est le dicarbométhoxy-3,4 furanne **63**, préparé par hydrogénation et cracking du produit d'addition du furanne à l'acétylène dicarboxylate d'éthyle. Après réduction par $LiAlH_4$, estérification et acétylation du diol par l'anhydride acétique en présence de BF_3 , l'acétyl-2 diacétoxy-méthyl-3,4 furanne **57** est isolé.

A partir de l'oxime **64**, on prépare l'amide **65**. L'amide est électrolysé en présence de bromure d'ammonium dans le méthanol anhydre; il se forme un dérivé dibromé qui, par substitution est transformé en dérivé diméthoxylé **66**.

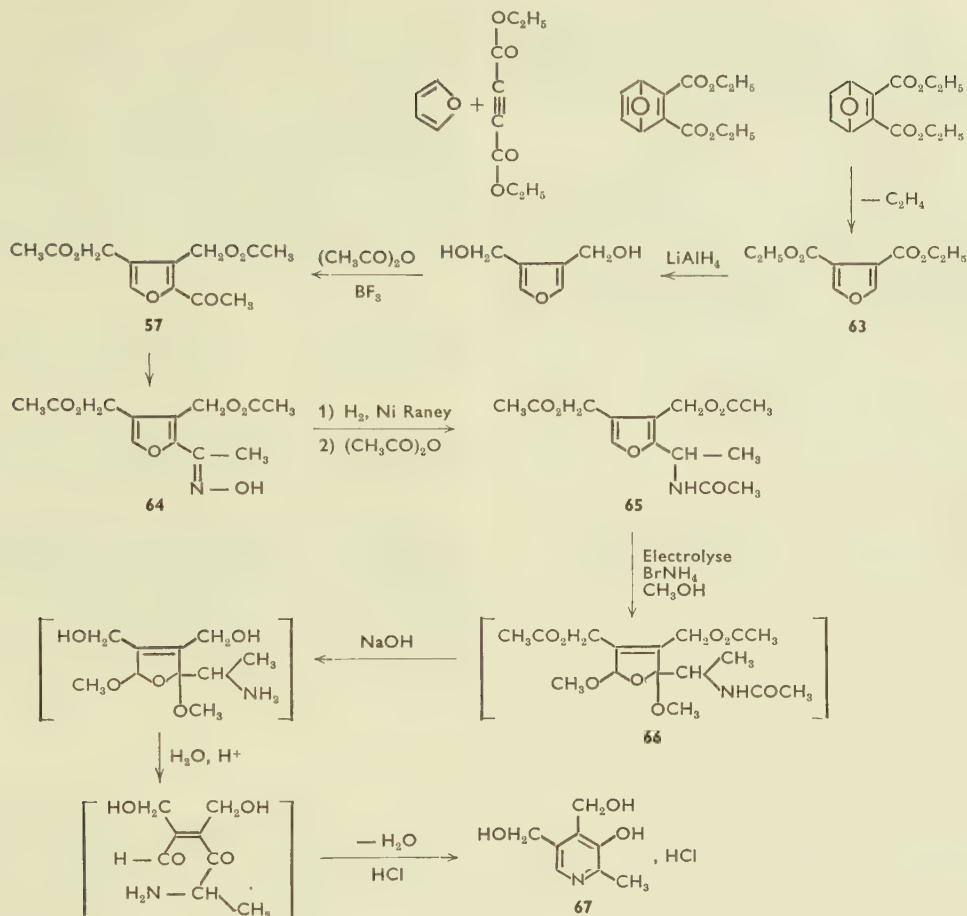
Sans être isolé, le produit **66**, acétal cyclique de composé γ -dicarbonylé, est saponifié et cyclisé en chlorhydrate de pyridoxine **67**.

Le passage du formyl-2 diacétoxy-méthyl-3,4 furanne **56** au chlorhydrate de nor-pyridoxine **70** selon la méthode d'ELMING-CLAUSON-KAAS, se fait par l'intermédiaire de l'acétylamino-méthyl-2 diacétoxy-méthyl-3,4 furanne **69**. Nous avons préparé ce composé **69** par réduction de l'oxime **68**, suivie de l'acétylation de l'amine. La transformation ultérieure de l'amide **69** en chlorhydrate de nor-pyridoxine **70**, est analogue à celle de l'amide **65** en chlorhydrate de pyridoxine **67** : électrolyse dans le méthanol, saponification du dérivé diméthoxylé, hydrolyse et cyclisation acide.

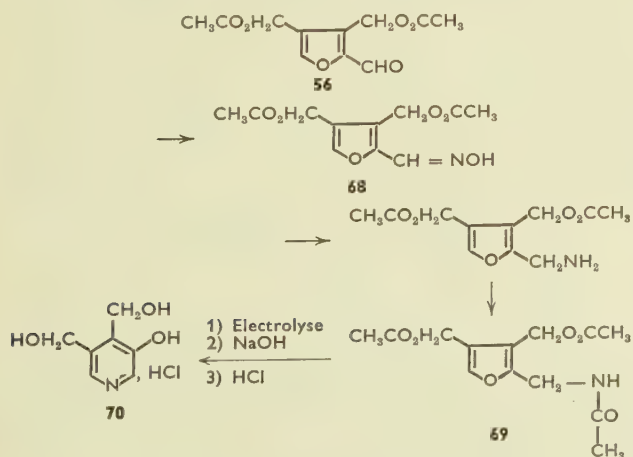
Nous avons particulièrement mis au point deux étapes de ces transformations :

a) Conversion de l'oxime **68** en amide **69**.

Comme le signalait R. PAUL (69) à propos du furfural-doxime, nous devons craindre une ammoniolyse importante lors de l'hydrogénation de l'oxime **68** en présence



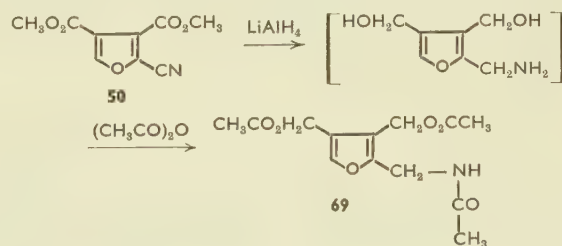
de nickel de Raney dans l'éthanol. Cette ammoniolyse est nettement moindre avec les cétoïmes, ce que confirment les bons résultats obtenus par ELMING-CLAUSON-KAAS en hydrogénant l'oxime de l'acétyl-2 diacétoxy-méthyl-3,4 furanne **64**. De fait, lorsque l'hydrogénation de l'oxime du formyl-2 diacétoxy-méthyl-3,4 furanne **68** est effectuée dans l'éthanol, l'ammoniolyse est notable et fait tomber à 14 % le rendement en amide **69** après acétylation.



Nous avons tourné cette difficulté en opérant dans l'acide acétique glacial, en présence de nickel de Raney. Ce solvant protonique bloque l'amine primaire au fur et à mesure de sa formation, éliminant à peu près totalement

l'ammoniolyse due à la formation d'amines secondaires et tertiaires. Après une acétylation par l'anhydride acétique, le rendement final en amide **69** atteint 90 %.

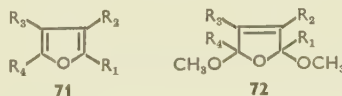
Nous avons aussi tenté d'obtenir l'amide **69** en réduisant directement le cyano-2 dicarbométhoxy-3,4 furanne **50** par LiAlH_4 et en acétylant l'aminodiol intermédiaire.



Mais nous avons dû abandonner cette voie, car elle ne nous donnait pas de produits isolables.

b) Conversion de l'amide **69** en chlorhydrate de nor-pyridoxine **70**.

Avant d'utiliser la méthode électrolytique, nous avons essayé le procédé chimique au brome dans le méthanol en présence de carbonate de potassium anhydre (**69**), qui a permis à LEVISALLES (**70**) d'obtenir des diméthoxy-2,5 dihydrofurannes **72** en partant des alkylfurannes **71**.



L'auteur avait déjà noté que le procédé cesse de s'appliquer dès que le noyau furannique porte trois substituants autres que l'hydrogène. L'amide **69** appartient à cette catégorie; bien qu'il y ait décoloration du brome dès son addition, les traitements ultérieurs ne nous ont jamais permis d'isoler la nor-pyridoxine attendue.

En définitive, le rendement en chlorhydrate de nor-pyridoxine par voie électrochimique, compté à partir de l'amide **69**, oscille entre 15 et 20 %. En UV, $\lambda_{\max}$ se situe vers 289 m μ . Comme pour la pyridoxine (71, 72, 73), on observe une variation notable de l'intensité d'absorption UV en fonction du pH de la solution. En zone acide, $\lambda_{\max}$ reste à 289 m μ , mais ϵ varie en sens inverse du pH.

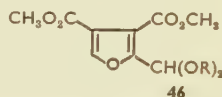
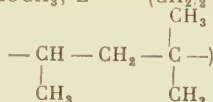
PARTIE EXPÉRIMENTALE.

Acétals du formyl-2 dicarbométhoxy-3,4 furanne **46**, **47**.

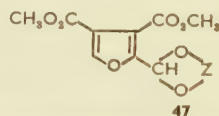
Préparation générale.

a) Cas des produits d'addition **16** et **17** qui ont été isolés:

(R = C₂H₅, COCH₃; Z = —(CH₂)₂—, —(CH₂)₃—,



R	Formule brute	Rdt %	Eb _{mm}	n_D^{25}	d_4^{25}	Analyse			
						C %		H %	
						Calc.	Tr.	Calc.	Tr.
a) C ₂ H ₅	C ₁₃ H ₁₈ O ₇	95	191 ₂₅	1,471 5 ¹⁴	1,167 ¹⁷	54,45	54,40	6,30	6,40
b) n-C ₃ H ₇	C ₁₅ H ₂₂ O ₇	63	200 ₁₃	1,471 0 ^{13,5}	1,133 ¹⁷	57,32	57,30	7,00	7,20
c) n-C ₄ H ₉	C ₁₇ H ₂₆ O ₇	82	208 ₁₁	1,468 0 ¹⁷	1,098 ¹⁷	59,65	59,30	7,60	7,80
d) COCH ₃	C ₁₃ H ₁₄ O ₉	70	(F = 41°)	—	—	49,68	49,80	4,45	4,55



Z	Formule brute	Rdt %	Eb _{mm}	n_D^{25}	d_4^{25}	Analyse			
						C %		H %	
						Calc.	Tr.	Calc.	Tr.
a) —(CH ₂) ₂ —.....	C ₁₁ H ₁₂ O ₇	86	200 ₁₁	1,498 0 ^{14,5}	1,317 ¹⁷	51,56	51,70	4,69	4,80
b) —(CH ₂) ₃ —.....	C ₁₃ H ₁₄ O ₇	55	222 ₁₇	1,486 0 ²¹	1,275 ¹⁷	53,33	53,25	5,18	5,45
c) —CH—CH ₂ —C— CH ₃ CH ₃	C ₁₆ H ₂₀ O ₇	50	223 ₂₃	1,487 2 ²³	1,175 ¹⁷	57,69	57,35	6,41	6,45

On hydrogène sous pression et à température ambiantes, M/10 de produit d'addition **16** ou **17** dans 200 cm³ d'éthanol en présence de 3 g de charbon palladié à 10 %. Après fixation du volume théorique d'hydrogène nécessaire pour saturer une double liaison, on filtre le catalyseur et on distille l'éthanol. Le résidu est introduit dans un ballon muni d'un thermomètre plongeant dans le liquide. On distille sous pression réduite. Lorsque la température du liquide atteint 150°, la pression manométrique croît progressivement, ce qui correspond à la libération d'éthylène. Le chauffage est maintenu à 200° jusqu'à rétablissement de la pression manométrique initiale. On rectifie alors le résidu.

Le composé **46** (R = COCH₃) qui a tendance à se décomposer à chaud doit être distillé rapidement (207-215°/20mm). Il cristallise au bout de quelques jours.

Le composé **47** (Z = —CH—CH₂—C(CH₃)₂—) brut est instable à chaud. Une première distillation rapide (225-239°/20mm) donne un liquide (n_D^{25} = 1,486 0) que l'on rectifie ultérieurement).

b) Cas des dérivés d'addition **16** et **17** non-isolables:

(R = n-C₃H₇, n-C₄H₉).

On porte à reflux pendant 20 h un mélange de M/5 d'acétal du furfural **2b** ou **2c**, 29 g d'acétylénedicarboxylate de méthyle et 200 cm³ de benzène. Le benzène est éliminé sous pression normale; le résidu, additionné de 200 cm³ d'éthanol et de 4 g de charbon palladié à 10 %, est hydrogéné sous pression et à température ambiantes. On opère comme précédemment.

Les constantes des dérivés **46** et **47** sont résumées dans les tableaux suivants:

*Formyl-2 dicarbométhoxy-3,4 furanne 48.**a) Hydrolyse du (diéthoxy) méthyl-2 dicarbométhoxy-3,4 furanne 46 a.*

On porte à reflux pendant 10 mn, un mélange de 66 g de dérivé **46 a**, 70 cm³ d'acétone, 70 cm³ d'eau et 1 cm³ d'acide chlorhydrique concentré. Le mélange est refroidi et versé dans 600 g de glace pilée. Le produit se prend en une masse blanc jaunâtre. On filtre, lave à l'eau, essore et sèche. On obtient, avec un rendement de 97 %, 48 g de produit, $F = 81^\circ$ (éthanol-eau).

Analyse $C_6H_8O_6$: Calc. %: C 50,94 H 3,77
Tr. : 50,90 3,30.

Spectre IR: $\nu_{C=O}(\text{ester}) = 1720 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{C=O}(\text{aldéhyde}) = 1675 \text{ cm}^{-1}$, même emplacement que pour le furfural.

b) Méthode directe à partir du furfural.

On porte à reflux pendant 40 h, un mélange de 0,2 M de furfural et 0,2 M d'acétylènedicarboxylate de méthyle, et 300 cm³ de benzène. Le benzène est ensuite chassé, et le résidu hydrogéné sous pression normale et à température ambiante dans 200 cm³ d'éthanol en présence de 3 g de charbon palladié à 10 %. L'opération est arrêtée après fixation de 0,2 molécule d'hydrogène. L'éthanol est éliminé et le résidu chauffé sous pression réduite. On recueille des fractions de tête jusqu'à 110° . La température est alors portée à 200° pour assurer la pyrolyse. Le dégagement d'éthylène perturbe la pression, et lorsqu'elle se rétablit on distille le résidu. Poids = 10 g; $E_{b_{16}} = 192^\circ$; $F = 81^\circ$ (éthanol-eau); Rdt = 23 %.

Semicarbazone: $F = 240-241^\circ$ (éthanol-eau).

Analyse $C_{10}H_{11}N_2O_6$: Calc. %: C 44,61 H 4,09 N 15,61
Tr. : 45,10 4,20 15,90.

Oxime du formyl-3 dicarbométhoxy-3,4 furanne 49.

La méthode de préparation de ce produit est donnée en raison de son importance.

On porte à reflux pendant 5 mn un mélange de 54 g de formyl-2 dicarbométhoxy-3,4 furanne, 25 g de chlorhydrate d'hydroxylamine, 40 g d'acétate de sodium, 60 cm³ d'eau et 100 cm³ d'éthanol. L'éthanol est éliminé au bain-marie; l'oxime précipite par addition de 400 cm³ d'eau froide. On filtre, lave à l'eau, essore et sèche. On obtient, avec un rendement de 91 %, 53 g de produit; $F = 132,5-133^\circ$ (éthanol-eau).

Analyse $C_9H_9NO_6$: Calc. %: C 47,57 H 3,96 N 6,17
Tr. : 47,20 3,80 6,35.

*Cyano-2 dicarbométhoxy-3,4 furanne 50.**a) Déshydratation de l'oxime du formyl-2 dicarbométhoxy-3,4 furanne 49.*

On porte à reflux pendant 25 mn, un mélange de 54 g d'oxime **49**, et 65 cm³ d'anhydride acétique. Le mélange refroidi est additionné de 200 cm³ d'eau. On extrait avec 600 cm³ de benzène en 3 fois. La couche benzénique est lavée à l'eau et séchée sur SO_4Na_2 . Le benzène est distillé et le résidu rectifié sous pression réduite. On obtient, avec un rendement de 92 %, 46 g de produit; $E_{b_{12-13}} = 163^\circ$.

Ce composé présente une tendance à la surfusion: $n_D^{17,5} = 1,4992$; $d_4^{22} = 1,289$; $F = 33^\circ$.

Analyse $C_9H_7NO_5$: Calc. %: C 51,67 H 3,35 N 6,70
Tr. : 51,60 3,60 6,80.

Spectre IR: $\nu_{C=O}(\text{ester}) = 1725 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{C\equiv N} = 2220 \text{ cm}^{-1}$.

b) Méthode directe à partir du furonitrile.

On opère comme pour la préparation du formyl-2 dicarbométhoxy-3,4 furanne **48** à partir du furfural. 0,2 M de furonitrile et 0,2 M d'acétylènedicarboxylate de méthyle; Rdt = 12 %.

Tricarboéthoxy-2,3,4 furanne 53.

On opère suivant la méthode directe précédemment décrite, en partant de 0,2 M de furoate de méthyle et 0,2 M d'acétylènedicarboxylate de méthyle.

Après la pyrolyse, on arrête le chauffage. Le résidu est refroidi, puis repris par l'acétate d'éthyle. La solution est décolorée par le charbon animal, filtrée et refroidie sur glace. On obtient, avec un rendement de 25 %, 13,5 g de produit, $F = 108^\circ$ (éthanol-eau). [Litt. (74) = $108,5^\circ$].

$\nu_{C=O} = 1725 \text{ cm}^{-1}$ très large.

(Diéthoxy) méthyl-2 diacétoxyéthyl-3,4 furanne 55.

Dans un ballon de 500 cm³ muni d'un agitateur mécanique et d'un réfrigérant de Vigreux, on introduit 300 cm³ d'éther anhydre et 7 g de $LiAlH_4$. Par une ampoule à brome, on ajoute goutte à goutte, en 30 mn, un mélange de 28 g de composé **46 a** ($R = C_2H_5$) et 50 cm³ d'éther anhydre. La réaction est exothermique. Après addition, on porte à reflux pendant 3 h au bain-marie. Le mélange est refroidi et le complexe détruit par 40 cm³ d'eau. Le précipité est filtré, et extrait avec 400 cm³ de benzène. Les couches étherées et benzéniques réunies sont séchées sur SO_4Na_2 . Le solvant est éliminé au bain-marie. Le résidu (40 cm³) est additionné de 120 g de pyridine sèche et refroidi dans un mélange glace-sel. On y ajoute goutte à goutte 60 cm³ d'anhydride acétique, puis on porte au bain-marie pendant 9 h. Le mélange réactionnel est ensuite traité par 200 cm³ d'eau et extrait en 5 fois avec 500 cm³ d'éther. La solution étherée est lavée à l'eau, au bicarbonate de soude, puis de nouveau à l'eau, et séchée sur SO_4Na_2 . L'éther est éliminé au bain-marie et le résidu distillé sous pression réduite.

On recueille d'abord de la pyridine; puis 22 g d'un produit distillant à $192-194^\circ$ sous 14 mm (Rdt = 70 %). Après rectification, le produit bout à 187° sous 12 mm; $n_D^{18} = 1,4740$; $d_4^{21} = 1,150$.

RM calc.: 76,81; tr.: 76,53.

Analyse $C_{15}H_{22}O_7$: Calc. %: C 57,32 H 7,00
Tr. : 56,70 6,80.

Formyl-2 diacétoxyéthyl-3,4 furanne 56.

On porte à reflux pendant 30 mn un mélange de 30 g de (diéthoxy)méthyl-2 diacétoxyéthyl-3,4 furanne **55**, 30 cm³ d'éthanol, 20 cm³ d'eau, 15 cm³ d'acide acétique cristallisable. Les solvants sont éliminés sous pression réduite. Le résidu, rectifié sous vide, permet d'obtenir 20 g d'aldéhyde **56**. Rdt = 90 %; $E_{b_{12}} = 192^\circ$; $F = 34-35^\circ$.

Analyse $C_{11}H_{12}O_8$: Calc. %: C 55,00 H 5,00
Tr. : 55,00 5,10.

Spectre IR: $\nu_{C=O}(\text{aldéhyde}) = 1675 \text{ cm}^{-1}$, comme pour le furfural; $\nu_{C=O}(\text{ester}) = 1740 \text{ cm}^{-1}$.

Ce composé présentant une forte tendance à la surfusion, nous en avons déterminé l'indice de réfraction: $n_D^{17} = 1,5090$.

Semicarbazone: $F = 169^\circ$ (éthanol-eau).

Analyse $C_{12}H_{15}N_3O_6$: Calc. %: C 48,48 H 5,05 N 14,14
Tr. : 48,30 5,20 14,00.

Oxime du formyl-2 diacétoxyéthyl-3,4 furanne 68.

On porte au bain-marie pendant 30 mn, un mélange de 22 g d'aldéhyde **56**, 16 g d'acétate de sodium, 8 g de chlorhydrate d'hydroxylamine, 30 cm³ d'eau et 100 cm³ d'éthanol. L'éthanol est éliminé au bain-marie, et on précipite l'oxime par 100 cm³ d'eau glacée; on filtre, et sèche. Poids = 20 g; Rdt = 85 %; $F = 92-93^\circ$ (éthanol-eau).

Analyse $C_{11}H_{13}NO_6$: Calc. %: C 51,76 H 5,10 N 5,50
Tr. : 51,70 5,10 5,55.

*Acétylaminométhyl-2 diacétoxyéthyl-3,4 furanne 69.**a) Hydrogénation de l'oxime 68 dans l'éthanol.*

12,5 g d'oxime **68** sont dissous à chaud dans 250 cm³ d'éthanol. A la solution refroidie, on ajoute 5 g de nickel Raney; on hydrogène à pression et température ambiantes. 2,25 l d'hydrogène sont fixés en 2 h 1/2. Une forte odeur d'ammoniac se dégage du mélange réactionnel. On filtre. L'éthanol est éliminé au bain-marie, puis par azéotropie au benzène. Le résidu (25 cm³ environ) est additionné de 30 cm³ d'éther anhydre, refroidi sur glace-sel. On ajoute

goutte à goutte 30 cm³ d'anhydride acétique, la température ne devant pas dépasser -15°. Le ballon est abandonné à température ambiante pendant 20 h. L'éther est évaporé. Le résidu refroidi dans le mélange glace-sel donne un précipité blanc-crème. Poids de précipité: 2 g; F = 92° (benzène-éther de pétrole); Rdt = 14%.

b) *Hydrogénation de l'oxime 68 dans l'acide acétique.*

On hydrogène à température et pression ambiantes, 14 g d'oxime **68** dans 150 cm³ d'acide acétique anhydre en présence de 5 g de nickel de Raney. 2,4 l d'hydrogène sont fixés en 7 h.

Le filtrat est concentré à 25 cm³ sous pression réduite. On ajoute 25 cm³ d'anhydride acétique et on porte le mélange au bain-marie bouillant pendant 1 h; le solvant est éliminé sous vide jusqu'à début de cristallisation. Le résidu est repris par 20 cm³ d'eau chaude, et refroidi sur glace. L'amide cristallise. On filtre et sèche. Poids = 13,5 g de produit. Rdt = 90 %; F = 92-93° (benzène-éther de pétrole).

Analyse C₁₃H₁₇NO₆: Calc. %: C 55,12 H 6,30 N 4,75
Tr. : 55,10 6,00 4,94.

Spectre IR: ν_{N-H} = 3 400 cm⁻¹; $\nu_{C=O(ester)}$ = 1 740 cm⁻¹; $\nu_{C=O(amide)}$ = 1 670 cm⁻¹.

N.B. Le mélange des produits obtenus selon les méthodes a) et b) ne présente aucune dépression à la fusion. Les spectres IR sont rigoureusement superposables.

Chlorhydrate de nor-pyridoxine 70.

Nous utilisons une cellule à électrolyse simplifiée par rapport à celle initialement décrite par FRANZ LIMBORG et N. CLAUSON-KAAS (75).

Les électrodes sont constituées par deux creusets tronconiques en platine séparés par un bouchon en polyéthylène; la solution à électrolyser est située dans l'espace inter-électrodes, comme l'indique la figure 1.

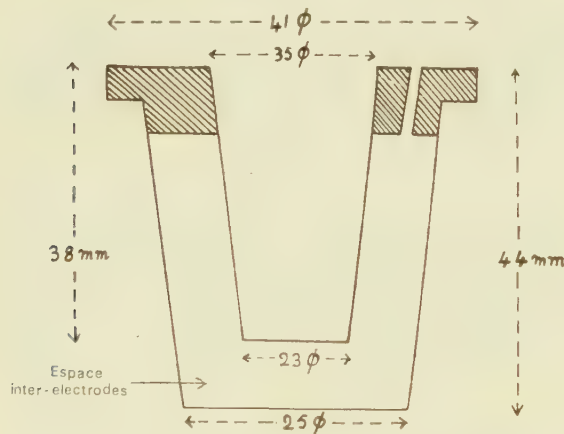


Fig. 1.

Coupe longitudinale de la cellule.

Mode opératoire.

On dissout 1,10 g d'amide **69** et 0,10 g de BrNH₂ dans 15 cm³ de méthanol anhydre. La solution est introduite dans le compartiment inter-électrodes. La cellule est refroidie à -16° dans du xylène maintenu dans un mélange glace-sel. Le tableau suivant résume les valeurs enregistrées pour le temps d'électrolyse.

Tension appliquée (Volts)	Intensité (Ampères)	Temps (minutes)
7,5	0,60	5
15	0,40	10
18	0,20	30

En vue d'opérer sur des quantités assez importantes, on réalise successivement cinq électrolyses. Les produits résultants sont réunis; le mélange refroidi est additionné d'une solution de méthylate de sodium dans le méthanol (2,5 g de sodium et 30 cm³ de méthanol). Le méthanol est évaporé au bain-marie sous vide. Le résidu visqueux est additionné de 25 cm³ de NaOH. 3N et porté à ébullition pendant 25 h. On extrait ensuite en continu à l'éther pendant 60 h.

La solution étherée est évaporée au bain-marie. Le résidu additionné de 40 cm³ de HCl N est porté à reflux pendant 30 mn. On évapore la solution sous vide, à siccité. Le résidu est repris par 10 cm³ de méthanol, décoloré par 1 g de charbon actif et 2 cm³ d'éther anhydre. On filtre. Le filtrat brun-clair est de nouveau additionné d'éther jusqu'à début de précipitation d'une résine brune. On filtre à nouveau. Le filtrat est enfin additionné de 20 cm³ d'éther et refroidi sur glace-sel. On obtient 0,75 g de cristaux brun-jaunâtres, F = 124°; Rdt = 20 %.

Ce produit, recristallisé dans le mélange méthanol-éther anhydre, se présente en poudre beige-clair, F = 124,5-125°.

[Litt. (60) = 124-126°].

Analyse C₇H₁₀ClN:

Calc. %: C 43,87 H 5,26 N 7,34 Cl 18,50
Tr. : 43,40 5,40 7,00 18,40.

Spectre UV: λ_{max} = 289 mμ (HCl N/10); ϵ = 5 800;

[Litt. (60): λ_{max} = 289 mμ (HCl N/10); ϵ = 5 700.

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) O. DIELS, K. ALDER et E. NAUJOKS, *Ber.*, 1929, **62**, 554.
- (2) a) A. P. DUNLOP, F. N. PETERS, *The Furans*, A.C.S. Monographs, Series n° 119, Reinhold, 1953, p. 61; b) *Ibid.*, p. 341.
- (3) M. P. CAVA, C. L. WILSON et C. J. WILLIAMS Jr., *J. amer. chem. Soc.*, 1956, **78**, 2303.
- (4) J. A. NORTON, *Chem. Rev.*, 1942, **31**, 319.
- (5) R. PAUL, *C. R. Acad. Sci.*, 1939, **208**, 1028.
- (6) CARL HEINZ SCHMIDT, *Naturwissenschaften*, 1953, **40**, 581.
- (7) C. W. SMITH et S. A. BALLARD, *Brefet U.S.*, 2546018, 1947.
- (8) M. G. VAN CAMPEN et J. R. JOHNSON, *J. amer. chem. Soc.*, 1933, **55**, 430.
- (9) M. MURAKIMI et K. SUSUKI, *J. chem. Soc. Jap.*, 1957, **78**, 153.
- (10) S. SWADESH, M. L. LESLIE, J. C. HILLYER et A. P. DUNLOP, *Ind. engng. Chem.*, 1948, **40**, 2216.
- (11) B. F. USTAFSHIKOV et T. S. TITOVA, *Chem. Abstr.*, 1964, **61**, 16031 a.
- (12) W. HERTZ, *J. amer. chem. Soc.*, 1948, **68**, 2732.
- (13) L. CLAISEN, *Ber.*, 1907, **20**, 3902.
- (14) H. ADKINS et E. W. ADAMS, *J. amer. chem. Soc.*, 1925, **47**, 1358.
- (15) K. H. HOOVER, *Brexet U.S.*, 1934, 1934309.
- (16) E. J. SALMI, *Ber.*, 1938, **71**, 1803.
- (17) E. J. SALMI et I. J. JANSSON, *Suomen Kemistil.*, 1939, **12 B**, 28.
- (18) A. HINZ, G. MEYER et G. SCHÜCKING, *Ber.*, 1943, **76**, 676.
- (19) M. LAMANT, L. MAVOUNGOU-GOMES et O. RIOBE, *C. R. Acad. Sci.*, 1964, **259**, 1740.
- (20) JANUSZ KULESZA et A. KOWALSKI, *Chem. Abstr.*, 1965, **63**, 5579 d.
- (21) P. CASTOUR et C. PLANTARD, *C. R. Acad. Sci.*, 1966, **262**, 1539.
- (22) SHAMKHAL MAMEDOV et V. A. AVENESYAN, *Zh. obshch. Khim.*, 1962, **32**, 2834.
- (23) *Organic Syntheses*, John Wiley, London, Vol. IV, p. 489.
- (24) R. B. WOODWARDS et H. BAER, *J. amer. chem. Soc.*, 1948, **70**, 1161.
- (25) STANLEY SELTZER, *J. amer. chem. Soc.*, 1965, **87**, 1534.
- (26) D. GAGNAIRE et E. PAYO-SUBIZA, *Bull. Soc. chim.*, 1965, p. 2658.
- (27) M. KARPLUS, *J. chem. Soc.*, 1959, **30**, 11.
- (28) D. GAGNAIRE et E. PAYO-SUBIZA, *Bull. Soc. chim.*, 1963, p. 2627.
- (29) M. BERTRAND et J. LE GRAS, *C. R. Acad. Sci.*, 1964, **259**, 404.
- (30) K. ALDER, *Newer Methods of preparative Organic Chemistry*, Interscience Publishers, New York, 1958, p. 494.
- (31) K. ALDER et H. F. RICKERT, 1937, **70**, 1354.
- (32) O. DIELS et K. ALDER, *Ann. Chem.*, 1931, **490**, 243.
- (33) K. ALDER et K. H. BACKENDORF, *Ann. Chem.*, 1938, **535**, 101.
- (34) O. DIELS et S. OLSEN, *J. prakt. Chem.*, 1940, **156**, 285.

- (35) a) L. J. BELLAMY, *The Infrared Spectra of complex molecules*, Methuen, Londres, 1958, p. 37; b) *Ibid.*, p. 169.
- (36) Kh. Yu. YULDASHEV et I. P. TSUKERVANIK, *Uzbeksk. khim. Zh.*, 1965, **9** (6), 27.
- (37) J. JOLIVET, *Thèse Doctorat*, Paris, 1958.
- (38) R. McGRINDLE, K. H. OVERTON et R. A. RAPHAEL, *J. chem. Soc.*, 1962, p. 4788.
- (39) R. PAUL, *Bull. Soc. chim.*, 1940, p. 322.
- (40) N. ELMING et N. CLAUSON-KAAS, *Acta chem. scand.*, 1955, **9**, 23.
- (41) J. T. NIELSEN, N. ELMING et N. CLAUSON-KAAS, *Acta chem. scand.*, 1960, **14** (4), 938.
- (42) K. KOFFMANN, CHIADAO-CHEN, A. BRIDGWATER et A. E. AXELROD, *J. amer. chem. Soc.*, 1942, **69**, 191.
- (43) P. E. EATON et KANG-LIN, *J. amer. chem. Soc.*, 1965, **87**, 2052.
- (44) Yu. K. YUR'EV et N. S. ZEFIROV, *Zh. obshch. Khim.*, 1961, **31**, 1125.
- (45) J. MATHIEU et A. ALLAIS, *Principes de synthèse organique*, Masson, Paris, 1957, p. 424.
- (46) J. F. GROVE et H. A. WILLIS, *J. chem. Soc.*, 1951, p. 877.
- (47) F. SALMON-LEGAGNEUR et G. POULAIN, *Bull. Soc. chim.*, 1964, p. 743.
- (48) F. SALMON-LEGAGNEUR et Y. LE GOFF, *Bull. Soc. chim.*, 1965, p. 1761.
- (49) G. POULAIN, *Thèse Doctorat-Ingénieur*, Rennes, 1963.
- (50) Y. LE GOFF, *Thèse Doctorat-Ingénieur*, Rennes, 1964.
- (51) S. ARCHER et M. G. PRATT, *J. amer. chem. Soc.*, 1944, **66**, 1656.
- (52) R. G. JONES et E. C. KORNFIELD, *J. amer. chem. Soc.*, 1951, **73**, 107, 5244.
- (53) S. ITIBA et S. EMOTO, *Scien. Pap. Inst. Phys. Chem. Res. Tokyo*, 1941, **38**, 347.
- (54) WALTERKIMEL et WILLY-LEINGRUBER, Brevet Fr., 138409, Clc 07 d, 4 janvier 1965.
- (55) Takeda Chemical Industries, Brevet Fr., 1400843, Clc 07 d, 28 mai 1965.
- (56) H. M. WUEST, J. A. BIGOT, Th. J. de BOER, B. Van der WAL et J. N. WIBAULT, *Tec. Trav. chim. Pays-Bas.*, 1959, **78**, 226.
- (57) H. M. WAGTENDONK, *Thèse*, Amsterdam, 1941.
- (58) L. J. REEDS et W. SHIVE, *J. amer. chem. Soc.*, 1946, **68**, 2740.
- (59) O. K. KETHENES, *Thèse*, Zmsterdam, 1956.
- (60) SHREESHARINA, M. GADEKA, J. L. FREDERIC et E. C. de RENZO, *J. Med. Pharm. chem.*, 1962, **5**, 531.
- (60) SHREESHARINA, M. GADEKA, J. L. FREDERIC et E. C. de RENZO, *J. Med. Pharm. chem.*, 1962, **5**, 531.
- (61) B. Van der WAL, Th. J. de BOER et H. O. HUISMANN, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas*, 1961, **80**, 203.
- (62) E. C. KORNFIELD, *J. org. Chem.*, 1955, **20**, 1135.
- (63) H. WILLIAMS, P. KAUFMANN et H. S. MOSHER, *J. org. Chem.*, 1955, **20**, 1139.
- (64) K. Aso, *Bull. Inst. Phys. Chem. Res. Tokyo*, 1939, **18**, 182.
- (65) H. LEDITSCHKE, *Ber.*, 1952, **85**, 202.
- (66) W. GRUBER, *Canad. J. Chem.*, 1953, **31**, 564.
- (67) A. P. DUNLOP et S. SWADESH, Brevet U.S., 2636862, 28 avril 1953.
- (68) N. ELMING, *Advances in organic chemistry: Methods and results*, Vol. II, Interscience Publishers, New York, 1960, p. 67.
- (69) R. PAUL, *Bull. Soc. chim.*, 1937, **4**, 1115.
- (70) J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1957, p. 1000.
- (71) J. C. KERESZTEZY et J. R. STEVENS, *J. amer. chem. Soc.*, 1983, **60**, 1267.
- (72) ERIC. T. STILLER, J. C. KERESZTEZY et J. R. STEVENS, *J. amer. chem. Soc.*, 1939, **61**, 1237.
- (73) R. KUHN et G. WENXDT, *Ber.*, 1939, **72**, 305.
- (74) T. REICHSTEIN, A. GRÜSSNER, K. SCHLINDER et HARDMEIER, *Helv. chim. Acta*, 1933, **16**, 276.
- (75) FRANZ LIMBORG et N. CLAUSON-KAAS, *Acta chem. scand.*, 1953, **7**, 234.

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

« Composés furanno-furanniques d'origine naturelle. »

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le 13 décembre 1966,
Le Doyen de la Faculté des Sciences,
MARC ZAMANSKY

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
JEAN ROCHE.

IMPRIMÉ PAR L'IMPRIMERIE DURAND, 28-LUISANT, FRANCE (1967)
